ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN ASHEVILLE, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

SECHSUNDDREISSIGSTER BAND.

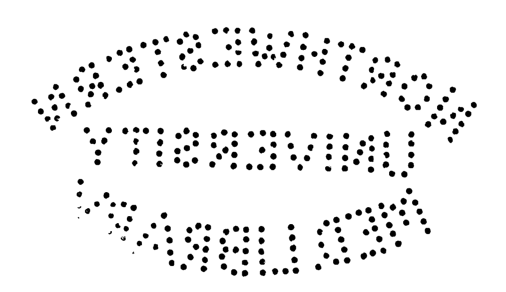
MIT 33 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 2 TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1895.



Inhalt des sechsunddreissigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 22. August 1895).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 18. October 1895).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 19. December 1895).

I.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

115. Untersuchungen über die Kynurensäurebildung im Organismus.

Von

Cand. med. Arthur Hauser aus Prag.

Obwohl seit der Entdeckung der Kynurensäure durch Liebig[1]) bereits mehr als 40 Jahre verflossen sind, so ist die Herkunft dieses höchst eigenthümlichen Bestandtheiles des Hundeharnes noch so gut wie vollständig in Dunkel gehüllt. Während in rein chemischer Hinsicht uns mehrere Arbeiten über die Natur der Kynurensäure erwünschte Aufklärung brachten, besonders diejenigen Schultzen's und Schmiedeberg's[2]), sowie Kretschy's[3]), welcher im Jahre 1879 durch die wichtige Erkenntniss der Kynurensäure als eines Chinolinderivates den ersten Einblick in ihre Constitution eröffnete, so finden sich andererseits in der Literatur nur spärliche Angaben, welche auf den vermuthlichen Ursprung der Kynurensäure Bezug nehmen. Dieselben betreffen fast ausschliesslich das Verhältniss zwischen dem Auftreten der Kynurensäure und der Ernährungsweise des Hundes. Die erste hierher gehörige Beobachtung stammt wohl von Eckhard[4]), welcher Kynurensäure nur im Harne mit Fleisch gefütterter Hunde auffand, bei Leimfütterung aber sie vermisste. Dem gegenüber machte Liebig[5]) in seiner zweiten Mittheilung über die Kynurensäure die eigenthümliche, vereinzelt dastehende Angabe, dass sein Versuchshund nur dann Kynurensäure lieferte, wenn er mit Fett allein oder mit Fett und wenig Fleisch genährt wurde, während sich

1) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. LXXXVI. S. 125 (1853).
2) Ebenda. Bd. CLXIV. S. 155 (1872).
3) Ber. d. d. chem. Ges. Bd. XII. S. 1673 (1879).
4) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. XCVII. S. 358 (1856).
5) Ebenda. Bd. CVIII. S. 354 (1858).

bei reiner Fleischfütterung nur Spuren davon auffinden liessen. Voit und Riederer behaupteten [1]), dass von Hunden sowohl bei Inanition, als auch bei reiner Fleischnahrung, bei Zusatz von Kohlehydraten zur letzteren und bei ausschliesslicher Fütterung mit stickstofffreien Stoffen Kynurensäure im Harne abgeschieden werde. Beim Hunger finde sich die geringste Menge, mit der Menge der stickstoffhaltigen Nahrung wachse die Quantität allmälig, aber nicht proportional, an. Allein die absonderlich grossen, in dieser Höhe nie wieder beobachteten mittleren Tagesmengen der Kynurensäure, welche diese Autoren beobachtet haben wollen (0,397 g bei Inanition; 1,106 g bei 800 g Fleisch pro Tag), wie überhaupt der ganze Wortlaut der Arbeit lassen es kaum zweifelhaft erscheinen, dass sie den auf Säurezusatz aus dem Hundeharne sich abscheidenden Schwefel als Kynurensäure mitgewogen haben. Freilich erschien die Arbeit von Schmiedeberg über das Vorkommen der unterschwefligen Säure im Harne von Hunden und Katzen [2]), in welcher auf die Möglichkeit dieses Irrthums ausdrücklich hingewiesen wurde, erst zwei Jahre später. Schmiedeberg beobachtete bei mehreren Hunden trotz Fleischfütterung keine Kynurensäure. Besonders interessant erscheint seine Angabe, dass bei einer mit Vegetabilien spärlich genährten Hündin die Kynurensäure fehlte, nach 10tägiger Fleischfütterung aber im Harne auftrat. Wir werden hierauf noch zurückkommen. Naunyn und Riess [3]) fanden das Fehlen der Kynurensäure bei stickstoffarmer Diät auffallend. Eine von ihnen bei Inanition beobachtete Ausscheidung von Kynurensäure erklärten sie durch Consumption des Körpereiweisses. Kretschy [4]) nährte seine Hunde, um eine möglichst hohe Kynurensäureproduction zu erzielen, reichlich und nahezu ausschliesslich mit abgebrühtem Fleisch. Er sprach die Hypothese aus, dass die Kynurensäure aus dem Eiweiss abstamme, dass also das so hoch zusammengesetzte Molecül des letzteren unter anderen auch einen Kern der Chinolinreihe enthalte. Aug. Schmidt [5]) bestätigte durch systematische Beobachtungen, dass die Ausscheidung der Kynurensäure bei Fleischfütterung am grössten ist. Er bemühte sich ferner, in zahlreichen, grösstentheils an Kaninchen vorgenommenen Versuchen durch Darreichung verschiedener Substanzen der Chinolinreihe eine Kynuren-

1) Zeitschr. f. Biolog. Bd. I. S. 315 (1865).

2) Arch. d. Heilk. Bd. VIII. S. 422 (1867).

3) Reichert und Du Bois' Archiv. 1869. p. 390.

4) Monatshefte f. Chem. Bd. II. S. 57 (1881).

5) Ueber das Verhalten einiger Chinolinderivate im Thierkörper mit Rücksicht auf die Bildung von Kynurensäure. Diss. (unter Jaffé), Königsberg 1884.

säure-Ausscheidung zu erzielen, durchweg mit negativem Erfolge. Endlich ist auch die Arbeit Baumann's[1]) zu erwähnen, der auf Grund eines 10tägigen Versuches am hungernden Hunde zur Ansicht gelangte, dass die Kynurensäureproduction von den Fäulnissprocessen im Darme unabhängig sei, während Rosenhain's[2]) und M. Haagen's[3]) Versuche (Fütterung mit gekochtem statt mit rohem Fleische, Darreichung von Darmdesinficientien) zu dem entgegengesetzten Resultate führten, dass die Darmfäulniss zur Bildung der Kynurensäure in einem ursächlichen Verhältnisse stehe.

Aus allen diesen Angaben geht wohl nur die eine Thatsache mit Sicherheit hervor, dass die Kynurensäureproduction zur Eiweisszufuhr in einer bestimmten Beziehung steht. Es war daher der Gedanke berechtigt, ob nicht etwa auch die Zufuhr einer der bei der Eiweissspaltung im Thierkörper sich bildenden Verbindungen, nämlich des Tyrosins, im Stande sei, Kynurensäureausscheidung hervorzurufen. Zwar ist das Molecül der Kynurensäure höher zusammengesetzt als dasjenige des Tyrosins, aber es erschien immerhin theoretisch möglich, dass der Hundekörper die Fähigkeit besässe, aus dem im Tyrosin enthaltenen aromatischen Kerne mit Hilfe der Amidogruppe, sowie der von His[4]) für das Pyridin nachgewiesenen Methylirung den Chinolinring synthetisch aufzubauen. Im Hinblick auf diese Hypothese wurden die beiden folgenden Versuche unternommen:

1. Versuch. Einem Hunde, der ursprünglich eine geringe Menge Kynurensäure ausgeschieden hatte, den aber durch eiweissfreie Nahrung kynurensäurefrei zu machen mir gelungen war, wurden 2 g reinen Tyrosins, in kohlensaurem Natron gelöst, per Schlundsonde in den Magen gegeben. Im Harne der darauf folgenden 36 Stunden liess sich keine Kynurensäure nachweisen. Da die Möglichkeit einer nicht ausreichenden Resorption des Tyrosins vorlag, so wurde ein

2. Versuch vorgenommen. Das Thier erhielt jetzt 1 g Tyrosin in gleicher Lösung in eine Schenkelvene injicirt. Auch hier fiel die Untersuchung des Harnes der nächsten 24 Stunden negativ aus.

Eigenthümlich erschien es, dass in dem vereinigten Harne weiterer dreier Tage eine kleine Menge Kynurensäure (0,108 g) auftrat, während der Hund im Laufe der ganzen fünfwöchigen Beobachtungsperiode

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. X. S. 131 (1886).

2) Beiträge zur Kenntniss der Kynurensäurebildung im Thierkörper. Diss. (unter Jaffé), Königsberg 1886.

3) Ueber den Einfluss der Darmfäulniss auf die Entstehung der Kynurensäure beim Hunde. Diss. (unter Jaffé), Königsberg 1887.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. S. 253 (1887).

sonst kynurensäurefrei befunden wurde. Es geht wohl kaum an, dieselbe auf das verabreichte Tyrosin zu beziehen. Ob es sich aber hier um eine quasi inanitielle Kynurensäureausscheidung im Sinne der Beobachtung von Naunyn und Riess handelte, oder ob andere Ursachen dieser Thatsache zu Grunde lagen, konnte nicht entschieden werden.

Man kann sich bei Durchmusterung der eingangs zusammengestellten Angaben der Autoren des Gedankens nicht erwehren, dass das Auftreten der Kynurensäure im Harne vielleicht als Ausdruck eines gewissen Ueberflusses an Eiweisskörpern aufzufassen sei, während bei mangelnder Zufuhr stickstoffhaltiger Nahrung wegen weiterer Umwandlung der hierbei betheiligten Atomgruppen diese Bildung unterbleibe. Insbesondere die oben erwähnte Beobachtung Schmiedeberg's scheint einer solchen Hypothese günstig zu sein. Unter diesem Gesichtspunkte war daher die Frage berechtigt, wie sich die Kynurensäure verhalte, wenn sie in den Stoffwechsel eines kynurensäurefreien Hundes eingeführt wird. Ich kann nur über zwei hierher gehörige Versuche berichten.

3. Versuch. Der Hund erhielt 0,5 g Kynurensäure, in Natriumcarbonat gelöst, mittelst Schlundsonde in den Magen. Hiervon wurden im Harne der nächsten 24 Stunden 0,181 g, gleich 36,2 Proc. der eingeführten Menge wiedergefunden. Der späterhin entleerte Harn enthielt keine Kynurensäure mehr.

4. Versuch. Dem Hunde wurden 1,978 g Kynurensäure, in NH_3 neutral, gelöst unter Zusatz von ein wenig Na_2CO_3 mittelst Schlundsonde verabreicht. Die im Harne der darauf folgenden 4 Tage wiedergefundene Menge betrug 1,063 g. Im Urin des 5. Tages war keine Kynurensäure mehr nachzuweisen. Bei diesem Versuche wurde auch die Möglichkeit einer ungenügenden Resorption der Kynurensäure durch Untersuchung des Kothes berücksichtigt. Die Entleerung desselben erfolgte erst 4 Tage nach der Kynurensäurefütterung. Die Fäces wurden in Wasser verrührt, nach Zusatz von kohlensaurem Natron gekocht, mit Baryt gefällt, das klare Filtrat durch Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit, auf dem Wasserbade eingeengt und mit Salzsäure versetzt. Es fiel eine geringe Menge (0,052 g) Kynurensäure aus, welche durch die Jaffé'sche Reaction[1]) als solche agnoscirt wurde. Sonach wurden von der eingeführten Menge im Ganzen 1,115 g, entsprechend 56,35 Proc., wiedergefunden. Aromatische Säuren, wie Hippursäure, Benzoësäure u. dgl., von welchen der Harn vor der Fütterung mit Kynurensäure frei war, und die

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VII. S. 399 (1883): Eine Spur Kynurensäure, mit etwas Kaliumchlorat und Salzsäure auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, giebt einen gelblichen Rückstand, der, mit Ammoniak befeuchtet, sich zunächst rothbraun, später grün, beim Erwärmen schmutzigviolett färbt.

man, wenn sie aufgetreten wären, vielleicht als Zersetzungsproducte der Kynurensäure hätte deuten können, waren nicht nachzuweisen.

Es geht nun zwar nicht an, aus diesen beiden Versuchen auf eine theilweise Zersetzung der Kynurensäure bei dem auf Eiweisscarenz gesetzten Hunde mit irgend welcher Sicherheit zu schliessen, obzwar die Steigerung der wiedergefundenen procentischen Menge bei gesteigerter Dosis dafür zu sprechen scheint, aber immerhin muss die Möglichkeit einer solchen Zersetzung vorläufig zugegeben werden. Zur endgiltigen Entscheidung dieser Frage müssten systematische Fütterungsversuche mit anfangs kleinen, später steigenden Gaben von Kynurensäure vorgenommen werden. Was aber der Sicherheit der Schlussfolgerungen besonders im Wege steht, ist der Mangel einer eingehenden Untersuchung über die Genauigkeit der zur Darstellung der Kynurensäure bisher bekannten Methoden. Wir wissen thatsächlich nicht, wie viel Procent der im Harne wirklich enthaltenen Kynurensäure durch unsere Methoden isolirt werden. Leider fehlte es mir an der Zeit, meinen Versuchen nach dieser Richtung hin die wünschenswerthe Vervollständigung zu geben.

Was die von mir benutzten Methoden betrifft, so befolgte ich zur Darstellung der Kynurensäure theils die Vorschrift von Schultzen und Schmiedeberg (Zusatz von concentrirter Salzsäure zu dem auf etwa $^1/_3$ seines Volumens eingedampften Harne), theils bediente ich mich des Jaffé'schen Verfahrens [1]) mit der unwesentlichen Modification, dass ich das mit Wasser aufgenommene alkalische Extract des Harnes, statt es mit verdünnter Schwefelsäure zu versetzen und mit Aether auszuschütteln, einfach mit concentrirter Salzsäure stark ansäuerte. Die Methode, welcher A. Schmidt die gleiche Genauigkeit nachrühmt wie dem umständlichen Verfahren Hofmeister's [2]), ist durch ihre Einfachheit recht empfehlenswerth.

Die eigenthümliche Thatsache, dass nur der Hund befähigt ist, Kynurensäure als ein Endproduct des Stoffwechsels aus seinem Körper zu eliminiren, während andere Fleischfresser, den Menschen inbegriffen, trotz gleichen Nahrungsmateriales niemals Kynurensäure erzeugen, führte zu der Frage, wie sich die letztere bei Einführung in einen derartigen, zu ihrer Erzeugung unbefähigten Organismus verhalten würde. Den vereinzelten Versuch A. Schmidt's, der nach Verfütterung der Kynurensäure an ein Kaninchen dieselbe im Harne desselben wieder antraf (leider fehlt jede quantitative Angabe), habe

---

1) A. Schmidt, a. a. O.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. V. S. 67 (1881).

ich nicht wiederholt. Es schien mir mehr von Interesse, das Verhalten der Kynurensäure bei Einführung in den menschlichen Körper kennen zu lernen. Deshalb machte ich folgende Selbstversuche:

5. Versuch. Ich nahm um 6 Uhr Abends, sowie um 9 Uhr Morgens des folgenden Tages je 34 ccm einer neutralen Lösung von Kynurensäure in NH_3, deren Gehalt auf 0,0905 g in 3 ccm bestimmt worden war, im Ganzen also 2,052 g. Der im Intervall beider Einnahmen, sowie im Laufe der nächsten 24 Stunden (von der zweiten Dosis an gerechnet) entleerte Harn wurde gesammelt und zunächst auf Kynurensäure genau untersucht. Es gelang, aus dem alkoholischen Extracte eine sehr geringe Quantität der eingenommenen Säure darzustellen. Dieselbe wurde zwar nicht gewogen, sie belief sich aber nach meiner Schätzung auf höchstens 0,1—0,15 g. Sie wurde theils in das charakteristische Barytsalz übergeführt, theils zur Jaffé'schen Reaction verwendet.

6. Versuch. Ich nahm innerhalb 24 Stunden drei Portionen von je 44 ccm der oben erwähnten Lösung, entsprechend 3,986 g Kynurensäure, unter Zusatz von etwas Natriumcarbonat. In dem gesammelten Harne dieser, sowie weiterer auf die Einnahme der letzten Dosis folgender 24 Stunden, welcher, wohl eine Folge des zugefügten kohlensauren Natrons, durchaus alkalisch reagirte und sofort nach der Entleerung beträchtliche Phosphatmengen ausfallen liess, war keine Spur von Kynurensäure nachzuweisen.

7. Versuch. Derselbe wurde lediglich zu dem Zwecke unternommen, um zu sehen, ob die Kynurensäure auch wirklich resorbirt werde. Obwohl ich in einer Dosis die beträchtliche Quantität von 2 g einnahm, so ergab die Untersuchung der 15 Stunden später entleerten Faeces auf Kynurensäure nach der oben beim Hunde beschriebenen Methode ein gänzlich negatives Resultat. Auch bei diesem Versuche war der Harn frei von Kynurensäure.

Die vereinigten Harne des 5. und 6. Versuches wurden nun, sowohl was das Alkoholextract, als auch was den in Alkohol unlöslichen Theil betraf, einer sehr eingehenden und sorgfältigen Untersuchung unterworfen, um die etwaige Gegenwart abnormer Säuren oder basischer Körper festzustellen. Allein weder in den durch Phosphorwolframsäure und Bleiessig hervorgerufenen Fällungen, noch in den Filtraten, oder in den Aetherextracten liess sich hierbei irgend ein auffälliger Befund constatiren. Die Hippursäuremenge war gegenüber der Norm nicht gesteigert. Auffallend erschien nur eine starke, mehr als normale Rothfärbung, die sich beim Eindampfen des Harns bemerklich machte, doch muss es dahingestellt bleiben, ob dieselbe mit der eingeführten Kynurensäure in einem causalen Zusammenhange stand oder vielleicht einem zufälligen Nahrungsbestandtheile ihre Entstehung verdankte.

Ueberblickt man die Resultate dieser Versuche, so ergiebt sich Folgendes:

1. Mässige Quantitäten Tyrosins, in den Organismus des kynurensäurefreien Hundes eingeführt, bringen keine Ausscheidung von Kynurensäure hervor.

2. Es besteht die Möglichkeit, dass der kynurensäurefreie Hund einen Theil der ihm einverleibten Kynurensäure zersetzt.

3. Im menschlichen Organismus wird die Kynurensäure vollständig oder nahezu vollständig zersetzt, ohne dass im Harne irgendwie auffällige Producte dieser Zersetzung zu constatiren wären: ein Factum, das gegenüber dem Vorhandensein des complicirten Chinolinringes im Kynurensäuremolekül immerhin bemerkenswerth zu nennen ist.

Uebrigens kann die Möglichkeit, dass das Tyrosin die Muttersubstanz der Kynurensäure ist, trotz des Ergebnisses von Versuch 1 und 2 noch nicht definitiv verneint werden. Denn wenn sich die Thatsache bestätigen sollte, dass vom kynurensäurefreien Hunde bereits fertige Kynurensäure theilweise wieder zersetzt wird, so wäre es um so begreiflicher, dass es bei Zufuhr geringer Tyrosinmengen überhaupt nicht zur Bildung von Kynurensäure kommt. Ein Versuch mit Tyrosinfütterung an einem Hunde, der bei ausreichend eiweisshaltiger Nahrung annähernd constante Tagesmengen von Kynurensäure ausscheidet, würde dann vielleicht eher zum gewünschten Ziele führen.

II.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Prof. W. Brodowski in Warschau.

Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs.

Von

Dr. med. W. Janowski,
städtischem Bacteriologen und Assistenten an der Abtheilung für innere Krankheiten im Kindlein-Jesu-Hospital zu Warschau.

(Mit Tafel I.)

Im Laufe der letzten 20 Jahre ist viel über Eiterung geschrieben worden. Das Hauptinteresse der diese Frage behandelnden Autoren concentrirte sich auf Erforschung der Aetiologie dieses Processes. Unvergleichlich seltener sind Arbeiten über die Histologie der Eiterung, d. h. über den Mechanismus der Eiterentstehung oder über die Reihenfolge der im Gewebe vor sich gehenden Veränderungen, ehe es darin zur Eiterung kommt. Die einen wie die anderen Untersuchungen haben übereinstimmende Resultate ergeben, die bereits zu bekannt sind [1]), als dass wir sie hier zu wiederholen brauchten. Nachdem sich aus diesen Untersuchungen erwiesen hatte, dass die Eiterung unter Einwirkung ganz verschiedenartiger Momente entstehen könne, und dass eine ganze Reihe chemischer Agentien und eine überaus zahlreiche Gruppe von Mikroorganismen existire, die zur Vereiterung der Gewebe führen, entstand nun die Frage, ob der Eiter stets dieselben oder — je nach seinem Ursprunge — verschiedenartige Bestandtheile enthalte. Heute wissen wir bereits, dass die Art der Eiterentstehung, unabhängig von dem dieselbe hervorrufenden Agens, stets die gleiche ist, dass nämlich dabei stets eine sehr grosse Auswanderung der farblosen Blutkörperchen nach dem Irritationsherde hin und eine bedeutendere oder geringere, eine raschere oder langsamere Auflösung eines Theiles des infiltrirten Gewebes stattfindet. Da jedoch die Untersuchungen Ehrlich's, seiner Anhänger und zahlreicher anderer Forscher gezeigt haben, dass im Organismus mehrere Arten Leukocyten

1) W. Janowski, Die Ursachen des Eiters vom heutigen Standpunkte der Wissenschaft aus. Ziegler's Beiträge. Bd. XV. 1894. S. 128—336.

enthalten sind, die hinsichtlich gewisser Einzelheiten ihrer Structur bedeutende Abweichungen aufzeigen, so ergab sich sich mich hieraus die Frage, ob Agentien verschiedener Natur, durch die im Gewebe Eiterung erzeugt wird, stets die Auswanderung nur einer Art Leukocyten oder mehrerer Arten derselben bedingen. Anders ausgedrückt, ob der z. B. durch Terpentin, Kreolin, Quecksilber u. s. w. hervorgerufene Eiter aus denselben farblosen Blutkörperchen besteht, wie der durch Staphylokokken, Streptokokken, Typhusbacillen und andere Mikroorganismen hervorgebrachte.

Da ich mich seit mehreren Jahren mit dem Studium der Aetiologie der Eiterung beschäftige, so hatte sich im Laufe der Zeit eine grosse Anzahl Präparate von Eiter ganz verschiedenen Ursprungs angesammelt. Ich besass zahlreiche Eiterpräparate aus Abscessen, die bei Hunden und Kaninchen auf künstlichem Wege durch Injection von Terpentin, Quecksilber, Kreolin, salpetersaurem Eisenoxyd und Crotonöl hervorgerufen worden waren, ferner aus Abscessen, die durch Injection von Culturen des Staphylococcus, Streptococcus und des Typhusbacillus allein oder in Verbindung mit den beiden letzten Parasiten entstanden waren. Das Gesammtmaterial stammte von über 100 Thieren her. Ausserdem befand sich in meinem Besitze noch eine Anzahl Präparate aus Eiter, der von Patienten der chirurgischen Abtheilungen herrührte; ein Theil dieser Präparate stammte aus Fällen acuter Eiterung, andere aus einigen Fällen mehr oder weniger chronischer Eiterung.

Es sollen hier nun die Resultate der von mir mit Eiter verschiedener Art angestellten Untersuchungen dargelegt werden.

Bei meinen Untersuchungen ging ich in der Weise vor, dass der stets frisch gewonnene und auf ein absolut reines Deckgläschen gestrichene Eiter behufs Fixirung, wie gewöhnlich, durch die Flamme geführt und dann eine Stunde lang oder darüber auf eine Kupferplatte bei etwa 110—120° C. getrocknet wurde. Die auf diese Weise erhaltenen Präparate färbte ich vom ersten Experimente an mit Hämatoxylin und Eosin, Eosin und Methylenblau in einer concentrirten wässrigen Lösung und mit der Ehrlich'schen Mischung.[1]) Als ich aber in dem zu untersuchenden Eiter gewisse runde Bildungen wahrnahm, deren Wesen in jedem einzelnen Falle zu ergründen mir sehr anlag, nahm ich noch eine Reihe anderer Färbungsmethoden

1) Diese Mischung enthält: 125 ccm concentrirter wässriger Orangelösung; 125 ccm einer concentrirten Lösung saueren Fuchsins in 20proc. Spiritus; 75 ccm absoluten Alkohol. Zusammengiessen und mischen, dann 125 ccm einer concentrirten wässrigen Methylengrünlösung zugiessen.

zu Hülfe. Ausser den oben erwähnten drei Färbungsmethoden bediente ich mich zur Färbung der Präparate aus jedem einzelnen Falle noch der Mischung Biondi's, einer Thioninlösung, der Methode Altmannn's, van Gieson's, Gram's, Weigert's und zuweilen noch des Safranins mit nachfolgender Entfärbung des Präparates in 1 proc. wässriger Chromsäurelösung und in Alkohol. Bei diesem Vorgehen konnte ich sicher sein, nicht nur die gewöhnlichen Elemente im Eiter zu entdecken, sondern auch Degenerationsproducte, falls solche im Eiter vorhanden sein sollten. Und zwar bürgten mir die letzten 6 Färbungsmethoden dafür, dass keine der überhaupt bekannten Entartungen mir entgehen würden.

Ich sehe hier von einer ausführlichen Beschreibung der von mir untersuchten Fälle ab und beginne direct mit der Zusammenstellung der Untersuchungen mit recenterem oder älterem, durch jeden einzelnen Eitererreger erzeugten Eiter. Die ersten Beschreibungen werden etwas ausführlicher, die darauffolgenden immer kürzer gefasst sein, um Wiederholungen zu vermeiden.

Ich fange mit der Beschreibung des durch metallisches Quecksilber[1]) bei 7tägiger Einwirkung desselben im Gewebe des Hundes hervorgerufenen Eiters an.

Die mikroskopische Untersuchung dieses Eiters zeigt, dass derselbe fast ausschliesslich aus mehrkernigen Zellen besteht. Grösstentheils enthält eine Zelle 3—4 kleine, sich gut färbenden Kerne, die gewöhnlich rund, zuweilen aber auch länglich oder etwas eingebogen sind. Es kommen auch nur zwei Zellkerne vor. In diesem Falle sind die Kerne zuweilen gleich und liegen dicht neben einander. Meistens ist jedoch einer der Zellkerne klein, mehr oder weniger rund oder etwas eckig, der andere dagegen ist viel grösser und von so wechselnder und verschiedener Form, dass sie hier kaum zu beschreiben ist; in den meisten Fällen erinnert er seiner Gestalt nach an verschiedenartig eingebogene Hörnchen und Hufeisen mit sichtbaren besonderen localen Verdickungen. Die verhältnissmässig selten vorkommenden scheinbar mononucleären Zellen besitzen bald einen grossen sanduhrförmigen, bald einen horn- oder hufeisenartig gebogenen Kern

1) Ich bemerke hier, dass die experimentelle Eitererzeugung durch chemische Agentien stets mit Berücksichtigung einer absoluten Asepsis nach der in meinen früheren Arbeiten schon mehrmals beschriebenen Methode stattfand (W. Janowski, Ueber die Ursachen der acuten Eiterung. Ziegler's Beiträge. Bd. VI. 1889. S. 227 bis 276). Jeder Eiter dieser Art wurde behufs Feststellung seiner Sterilität auf Platten untersucht. Die chemischen Agentien wurden stets subcutan und in Quantitäten von 0,5—0,7 ccm injicirt.

mit sichtbaren einzelnen Verdickungen, andere wieder einen V-, S-, E-förmigen oder einen Kern in Gestalt eines gegliederten Kranzes, der den Zellenkörper umgiebt. An allen diesen Zellkernen tritt die Chromatinzeichnung deutlich hervor. Bei der Färbung mit Ehrlich-scher und Biondi'scher Mischung gewahrt man im Protoplasma neutrophile Granula in verschiedener Anzahl. Eosinophile Granula waren nicht zu bemerken. — Ausser obigen Zellen habe ich nur wenige echte einkernige Zellen gesehen. Der Zellkern letzterer ist gewöhnlich gross, rund, färbt sich gleichmässig und weist eine sehr undeutliche Chromatinzeichnung auf. Das Protoplasma solcher Zellen ist gewöhnlich nur in spärlicher Menge vorhanden und enthält keinerlei Granulationen.

So sahen die nicht pathologisch veränderten Zellen dieses Eiters aus. Ausser ihnen fällt uns aber eine grosse Anzahl anderer, ihrer Structur nach beträchtlich veränderter Zellen auf. Auf Präparaten aus dem 7 Tage nach subcutaner Quecksilberinjection bei einem Hunde entleerten Eiter bildeten diese veränderten Zellen den dritten Theil, oder sogar darüber, aller überhaupt vorhandenen Zellbildungen. Die in diesen Zellen wahrnehmbaren Veränderungen betrafen die Kerne und das Protoplasma selbst. Wir wollen zuerst die Kerne genauer beschreiben.

Das Abnorme der Kerne besteht zuvörderst darin, dass gewisse Gebilde darin vorkommen, die ich bei Anwendung aller nur möglichen Färbungsmethoden intensiv mit Kernfarbe tingirte. Diese Gebilde (s. Taf. I, Fig. 1—5) waren schon auf den mit Eosin und Methylenblau gefärbten Präparaten in grosser Menge wahrzunehmen gewesen. Ihrer Gestalt nach waren sie immer ganz rund, Zahl und Grösse derselben waren sehr verschieden. Zuweilen lagen sie einzeln in den Zellen und bildeten alsdann meistens eine die Zelle ganz ausfüllende, runde, sich durch Methylenblau sehr intensiv und gleichmässig dunkelblau färbende Kugel. Manchmal lag ein solches intensiv dunkelblau gefärbtes Kügelchen neben einem kleinen Zellkern, der durch Methylenblaubehandlung die gewöhnliche blaue Farbe angenommen hatte. Ein anderes Mal lag das dunkelblaue Kügelchen neben einem sich fast gar nicht färbenden, aber deutliche, wenn auch zarte Contouren aufweisenden Kerne. Oder es lagen zwei solche Kügelchen im Kerne, durch dessen noch vorhandenes zartes netzartiges Gerüst die frühere Contour des Kernes angedeutet wurde. Häufig war dieses Netz so zart und unterbrochen, dass es die Contouren des Kernes nicht mehr erkennen liess. In noch anderen Fällen war in der Zelle, ausser dem Chromatinkügelchen keine Spur mehr

vom Kerne zu bemerken. Die Zelle enthielt dann auch eine Kugel oder deren mehrere, die entweder von gleicher Grösse waren, oder von deren eine weit grösser war, als die andere. Sie lagen meistens frei neben einander im Zellprotoplasma oder bildeten bisweilen eine Sanduhr. Es kam auch vor, dass die dunkelblaue Kugel gleichsam die eine Hälfte des Kernes bildete, dessen andere Hälfte sich normal färbte oder ein sehr zartes sich kaum färbendes Netzwerk darbot. Eine solche Kugel lag dann häufig an einem Pole des hornartig gebogenen, schwach gefärbten Kernes, füllte ihn aber auch zuweilen in Gestalt einer gleichmässig stark gefärbten Masse fast ganz aus. Meistens liess sich, wenn die Zelle einige oder mehrere dunkelblaue Kügelchen der verschiedensten Grösse enthielt, die Anwesenheit des Kernes nicht mehr nachweisen. Alsdann füllte eine Menge miliarer dunkelblauer Kügelchen tropfengleich das Protoplasma gleichmässig aus. Ein Theil dieser kleinen Kugeln lag ziemlich häufig ausserhalb der Zellen, zwischen ihnen. Nicht selten jedoch lagen neben den miliaren Kügelchen auch grössere, ja sogar sehr grosse, zwischen den Zellen. Oft bildeten die in der Zelle neben einander liegenden Kügelchen die allereigenthümlichsten Figuren. Wenngleich die dunkelblauen Kugeln zuweilen in der Zelle neben den Kernen oder deren Ueberresten zu liegen schienen, so waren doch grösstentheils in Zellen, die eine grössere Anzahl von Kügelchen enthielten, die Kerne nicht mehr zu entdecken, so dass die Kügelchen frei inmitten des blassrosa gefärbten Protoplasma lagen. Uebrigens bot jedes einzelne Präparat in dieser Hinsicht eine ausserordentlich grosse Anzahl aller möglichen Combinationen dar, von denen unsere Beschreibung wie auch die beigefügten Abbildungen (1—5) nur einen unbedeutenden Theil wiedergeben.

Da sich die oben beschriebenen Kügelchen auf jedem aus Quecksilbereiter gefertigten Präparate wiederholten, beschlossen wir dieselben näher zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wandte ich verschiedene Färbungsmethoden an und erhielt folgende Resultate. Hämatoxylin färbt diese Kügelchen dunkelviolett, die Ehrlich'sche und die Bondi'sche Mischung verleiht ihnen eine dunkle, zwischen grün und blau schwankende Farbe; Thionin färbt sie dunkelviolett; die Van Gieson'sche Tinction — dunkelnussbraun; dieselbe Färbung nehmen sie bei Behandlung nach Altmann'scher Methode an; nach Gram und Weigert entfärben sie sich nicht, sondern bleiben violett gefärbt (Gentianaviolett); bei Behandlung mit 2proc. wässriger Safraninlösung und nachfolgender Entfärbung in 1proc. wässriger Chromsäurelösung und Alkohol entfärben sie sich auch nicht.

Wie aus Obigem erhellt, geben diese Kügelchen keine Reaction auf irgend welche Degenerationen, sondern nehmen unter Einwirkung eines jeden Farbstoffes diejenige Farbe an, die das Chromatin der Kerne durch denselben Farbstoff erhält. Nur ist diese Färbung, was ihre Intensität betrifft, weit stärker, als die der Kerne selbst. Dies allein berechtigte uns bis zu einem gewissen Grade zu der Annahme, dass diese Kügelchen nur aus Chromatin bestehen. — Da wir nun in letzter Zeit belehrt worden waren, auf welche Weise sich das Chromatin aus den Leukocyten auslaugen lässt, wandten wir diese Methode auch in unserem Falle an. Zu diesem Zwecke wurde frisch entleerter, durch Quecksilber hervorgerufener Eiter in einer Kochsalzlösung und in Wasser ausgelaugt.[1]) Da unter solchen Bedingungen das Nucleïn in die Lösung übergeht, so konnte à priori vorausgesetzt werden, dass unsere Kügelchen in dem auf diese Weise behandelten Eiter nicht zum Vorschein kommen würden. So verhielt es sich in der That: die aus in dieser Weise gelaugtem Eiter gefertigten Präparate enthielten durchaus keine der oben beschriebenen Kügelchen, ausserdem waren die Zellkerne darauf kaum hier und da zu sehen. Wir hatten somit noch einen neuen Beweis dafür erlangt, dass die oben beschriebenen Kügelchen wirklich Chromatinkügelchen waren. Diese Bezeichnung werden wir auch im Vorliegenden überall beibehalten.

Da wir nun mit Bestimmtheit annehmen konnten, dass die von uns beobachteten runden Gebilde Chromatinkügelchen sind, war es ein Leichtes, sich über die Entstehungsart und Bedeutung derselben in der Zelle klar zu werden. Der Kern enthält in lebendem Zustande mehr oder minder gleichmässig mit achromatischem Netze gebundenes Chromatin. Eine Anhäufung des Chromatins in einem oder mehreren Kernabschnitten in Gestalt homogener Klümpchen kann nur zu Stande kommen, wenn die Verbindung desselben mit dem Achromatinnetze gelöst wird. Diese Verbindung aber ist, wie bekannt, der fundamentale Beweis der Lebensthätigkeit des Kerns, resp. der ganzen Zelle. Tritt also eine Lösung jener Verbindung des Chromatins mit dem Kerngerüst ein, d. h. eine Auslaugung, ein Freiwerden desselben, kurz, die Chromatolyse, so liegt hierin der Beweis, dass die Lebensthätigkeit des Kerns zerstört, der Tod derselben eingetreten ist. Nur in diesem Falle kann ja das Chromatin frei werden und ganz freie, nicht mit seinem Achromatingerüste zusammenhängende Klümpchen bilden. Diese Ausscheidung des Chromatins aus dem ganzen Kerne in abgestorbenen Zellen und die An-

[1]) Lilienfeld, Zur Chemie der Leukocyten. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVIII. 1893. S. 473—486.

häufung desselben nur an bestimmten Stellen oder ausserhalb des Kerns ist die Ursache, weshalb auf gefärbten Präparaten seine noch erhaltenen Theile dem Auge des Forschers als ein sehr zartes, fast formloses, kaum sichtbares Netz seines Gerüstes erscheinen. Wenn der Nekrotisationsprocess des Kerns noch nicht weit über die Anfangsstadien hinaus ist, so behält das fast homogene Netz des Kerngerüstes eine Zeit lang die Kerncontour. Bald verschwinden aber auch diese sehr zarten Contouren, so dass man nur noch einige regellos, neben den Chromatinkügelchen liegende Fädchen gewahrt. Hierauf verschwinden auch diese Fädchen, und dann macht es den Eindruck, als lägen die Chromatinkügelchen frei im Zellprotoplasma. In solchen Zellen ist augenscheinlich der Nekrotisationsprocess weit vorgeschritten. Allein schon das erste Auftreten freier Chromatinklümpchen zeugt von der unterbrochenen Lebensthätigkeit des Kernes, ist also stets ein Beweis der Nekrose desselben. In dieser Weise fassen wir auch die Bedeutung der Chromatinkügelchen in den Eiterkörperchen auf, um so mehr, da diese Annahme durch die weiter unten beschriebenen Veränderungen im Protoplasma vollständig bestätigt wird.

Bei der gewöhnlichen Färbung mit Eosin und Hämatoxylin, Eosin und Methylenblau, Thionin und sogar nach Van Gieson'scher und nach Altmann'scher Methode färbte sich nämlich das Protoplasma der Chromatinkügelchen enthaltenden Zellen mit Eosin, resp. Pikrinsäure in ähnlicher Weise, wie das Protoplasma gesunder Zellen, nur etwas schwächer. Durch Behandlung mit Ehrlich'scher und Biondi'scher Mischung jedoch wurden in derartigem Protoplasma morphologische Veränderungen nachgewiesen. — Ehe wir zur Beschreibung der auf diese Weise gefundenen Veränderungen übergehen, muss ich vorausschicken, dass das Protoplasma vieler Chromatinkügelchen enthaltenden Zellen seine ursprüngliche runde Gestalt eingebüsst hatte und entweder stark in die Länge gezogen, oval oder eckig war, oder beträchtliche Vertiefungen aufwies. Zuweilen war es gleichmässig lang ausgezogen, eckig und mit mehreren Vertiefungen versehen, so dass es sich als formloses Klümpchen präsentirte. — Was nun die Veränderungen der feineren Structur des Protoplasmas solcher Zellen betrifft, so ist hervorzuheben, dass dieselben auf Präparaten, die mit Ehrlich'scher und Biondi'scher Mischung gefärbt waren, eine schwach rosenrothe Färbung annahmen und neutrophile Granula nur in ganz geringer Anzahl enthielten, wenn diese überhaupt vorhanden waren. In letzterer Hinsicht wollte es uns nicht gelingen, einen directen Zusammenhang zwischen der mehr oder weniger vorgeschrittenen Formveränderung des Protoplasmas und dem fortschreiten-

den Verschwinden der Granula aus den Zellen zu entdecken. Bisweilen besassen die ein oder sogar mehr Chromatinkügelchen enthaltenden Zellen noch ihre regelrechte Form, während doch keine Granula mehr darin zu sehen waren. Ein anderes Mal wieder glich das Zellprotoplasma einem formlosen Klümpchen, und doch waren noch einige neutrophile Granula darin zu finden. Ich habe auch Zellen zu Gesicht bekommen, in denen das Protoplasma aus einem kaum sichtbaren, sich sehr schwach färbenden und durchaus keine Granula enthaltenden geringen Ueberrest bestand, der neben dem Chromatinkügelchen, einem Anhange desselben zu vergleichen, lag. Es ist aus leicht begreiflichen Gründen unmöglich, alle in dieser Hinsicht möglichen Zustände zu beschreiben oder durch Abbildungen zu reproduciren.

Ein solches Resultat hatte ich also bei Untersuchungen eines 7 Tage nach Quecksilberinjection bei einem Hunde hervorgerufenen Eiters erhalten. Ich untersuchte noch älteren Kanincheneiter (12 bis 14 Tage nach Quecksilberinjection) und fand darin dieselben Veränderungen, wie in dem obigen; nur waren sie noch intensiver ausgesprochen. In derartigem Eiter waren fast keine normalen Zellen mehr zu entdecken; auch enthielt er bei Weitem mehr Chromatinkügelchen, als der oben beschriebene. Es muss hier noch erwähnt werden, dass im Kanincheneiter dieses Ursprungs, wahrscheinlich infolge der intensiven Veränderungen in den Zellen, keine Granulationen vorhanden sind.

In Anbetracht dieser oben angeführten Untersuchungsergebnisse nahm ich immer frischeren Eiter desselben Ursprungs zu meinen Untersuchungen. Zu diesem Zwecke wurde einer neuen Serie von Hunden ebenfalls je 0,5 ccm Quecksilber injicirt und nach Ablauf von 24, resp. 2-, 3-, 4-, 5-, 6mal 24 Stunden das an der Injectionsstelle entstandene Exsudat und das umgebende Gewebe mikroskopisch untersucht, wobei die Hunde erst nach Anfertigung der Eiterpräparate und nach Excision des betreffenden Gewebtheils getödtet wurden.

Diese Untersuchungen zeigten mir zuvörderst, dass schon 24 Stunden nach der Injection des Quecksilbers an der Injectionsstelle um die einzelnen Quecksilberkügelchen herum miliare Abscesse entstehen. Vor der Incision ist an der Stelle, wo das Quecksilber injicirt worden ist, nichts Abnormes herauszufühlen, so sorgfältig die Palpation auch ausgeführt wird. Erst nachdem die entsprechende Hautstelle aufgeschnitten und das Unterhautzellgewebe sorgfältig abpräparirt worden ist, gewahrt man in letzterem eine ganze Menge miliarer

Abscesse, deren grösster etwa erbsengross ist. Mikroskopisch untersucht, besteht dieser Eiter fast nur aus vielkernigen Zellen. An vielen darunter kann man sich durch den Augenschein überzeugen, wie die einzelnen Kerne bersten, sich theilen und 2, 3 oder mehr Kerne daraus entstehen. Oft kann man deutlich beobachten, wie sich aus den verschiedenartig gekrümmten Kernfiguren (Hörnchen, Hufeisen, S, E u. s. w.) zahlreiche kleinere Kerne entwickeln. — Eiter dieser Art enthält verhältnissmässig nur sehr wenig Chromatinkügelchen, zuweilen kaum 2—3 auf einem Gesichtsfelde, während, wie bekannt, 7 Tage alter Quecksilbereiter Hunderte davon enthält. Ein analoges Resultat ergab die Untersuchung von Quecksilbereiter 2, 3, 4, 5 und 6 Tage nach Injection dieses Agens. Die Zellen glichen stets den im 7 Tage alten Eiter gesehenen, überall waren die mononucleären Zellen spärlich vertreten, so dass sie oft erst bei sorgfältiger Durchmusterung der Präparate zu entdecken waren. In solchem Eiter stieg die Anzahl der Chromatinkügelchen mit dem Alter des Eiters, und zwar sehr rasch, so dass schon in dem 4 Tage nach der Quecksilberinjection erhaltenen Eiter 10—20 Chromatinkügelchen auf einem Gesichtsfelde vorhanden waren. Die Protoplasmaveränderungen waren dieselben, wie die im 7 tägigen Eiter gefundenen, traten jedoch in weniger zahlreichen Zellen auf.

Während der Quecksilbereiter constant aus polynucleären Zellen bestand, gleichviel ob er 1, 2, 3 und mehr Tage nach der Injection untersucht wurde, ergab die mikroskopische Untersuchung der Abscesswand ganz andere Resultate. Es wurden die Wände von Abscessen untersucht, die 2, 3 und 4 Tage nach der Quecksilberinjection entstanden waren. Das Ergebniss war stets dasselbe, und zwar war das Bindegewebe immer ausschliesslich mit mononucleären Leukocyten infiltrirt. Gewöhnlich war die Infiltration in ziemlich grossem Umkreise wahrzunehmen. In dem infiltrirten Gewebe hatte ich häufig Gelegenheit, zahlreiche erweiterte Gefässe mit daraus ausgewanderten Leukocyten zu beobachten. Letztere enthielten constant nur einen Kern und blieben im Umkreise der intensiven Infiltration unverändert mononucleär. Erst wenn man sich der Stelle näherte, wo das Gebiet des sich schwach färbenden und durch eine verwischte Structur auszeichnenden nekrotischen Gewebes begann, traf man immer häufiger auf vielkernige Leukocyten. In der Zone des nekrotischen Gewebes selbst, das fast ohne Unterbrechung die unmittelbare Grenze des Abscesses bildete, waren constant fast ausschliesslich mononucleäre Zellen wie auch Zellen mit Chromotinkügelchen zu sehen. Der den äussersten Rand des Abscesses bildende Theil enthielt Zellen

mit Chromatinkügelchen in grosser Menge. Dies trat besonders in den Gewebstheilen zu Tage, wo infolge der Nachbarschaft eines grossen Quecksilberkügelchens ein grösserer nekrotischer Herd entstanden war. Nicht selten gewahrte man dabei in solchen Herden zahlreiche Chromatinkügelchen, von denen die einen noch innerhalb der Leukocyten lagen, die anderen aber sie bereits verlassen hatten.

Ich hebe hier den Umstand ganz besonders hervor, dass die Zone des mit vielkernigen Zellen infiltrirten und Chromatinkügelchen enthaltenden Gewebes einen sehr geringen Theil der Gesammtmasse des infiltrirten Gewebes bildete, in welchem alle Leukocyten ohne Ausnahme nur einen Kern enthielten.

Fassen wir nun die hinsichtlich des Quecksilbereiters erhaltenen Daten zusammen, so sehen wir, dass derselbe vom ersten Augenblicke seiner Ansammlung in Gestalt eines flüssigen Exsudates an fast ausschliesslich aus polynucleären Zellen besteht. Dies hängt jedoch nicht mit der chemotaktischen Eigenschaft des Quecksilbers, nur solche Zellen anzuziehen, zusammen. Die Untersuchung des den Abscess umgebenden Gewebes zeigt im Gegentheil, dass die zuerst nach der Irritationsstelle auswandernden Zellen mononucleär sind. Erst bevor sie in schon fertigen Eiter übergehen, d. h. des flüssigen Exsudates Bestandtheile werden, übergehen sie in polynucleäre, und zwar erfahren sie diese Veränderung in der nekrotischen, sich auflösenden Gewebszone. Wie bekannt, kommt es an den Stellen zur Gewebsnekrose, wo die Noxe — im gegebenen Falle das Quecksilber — am stärksten wirkt. Wenn demnach die Leukocyten auf ihrer Wanderung an die am intensivsten mit der Noxe imbibirte Stelle gelangen, verfallen sie ihrem schädlichen Einflusse und verwandeln sich aus mononucleären sehr rasch in polynucleäre. Diese Vielkernigkeit muss also bei ihnen als erstes Symptom der regressiven Veränderungen betrachtet werden. Diese Veränderungen gehen unter Einwirkung des Quecksilbers sehr rasch vor sich, so dass, noch bevor es zur Auflösung des nekrotisirten Gewebes kommt, schon fast alle Leukocyten darin vielkernig geworden sind, obgleich die mikroskopische Untersuchung der anliegenden, nicht nekrotischen Theile darin nur mononucleäre Zellen zeigt. Infolge einer so raschen Umwandlung der mononucleären Zellen in polynucleäre im nekrotisirten Gewebe haben wir es vom Moment der Auflösung dieses Gewebes, d. h. vom Moment der Bildung fertigen Eiters an, in diesem fast nur mit vielkernigen Zellen zu thun. — Allein das an der Injectionsstelle angesammelte Quecksilber macht seinen Einfluss auf die Leukocyten auch fernerhin geltend. Infolge dessen schreiten die regressiven

Veränderungen, deren Hauptmerkmal die Entstehung jener oben beschriebenen Chromatinkügelchen, d. h. die Nekrose, immer weiter. Wird der Eiter bald nach Bildung desselben entleert, ist er also der Einwirkung des Quecksilbers nicht längere Zeit ausgesetzt, so enthält er nur wenig Chromatinkügelchen, wie wir dies bei Beschreibung des 24 Stunden nach der Quecksilberinjection untersuchten Eiters gesehen haben. Bleibt jedoch der Eiter längere Zeit im thierischen Organismus, so tritt der zerstörende Einfluss des Quecksilbers auf die morphologischen Bestandtheile des Eiters immer deutlicher hervor, wobei die Zahl der Chromatinkügelchen in solchem Eiter rasch anwächst: so finden wir bereits in dem am 4. Tage nach Injection des Quecksilbers untersuchten Eiter über 20 Chromatinkügelchen auf einem Gesichtsfelde (bei Immersion); in noch älterem Eiter sind deren noch weit mehr vorhanden. Bei reichlicherem Auftreten von Chromatinkügelchen im Eiter büssen die Zellen nach und nach ihre sich färbenden Kerne bis zum vollständigen Verschwinden derselben ein. Ausserdem nimmt, wie wir gesehen haben, das Protoplasma solcher Zellen die allererdenklichsten unregelmässigen Formen an und geht der ihm eigenthümlichen Granulationen, wie auch im Allgemeinen der Tinctionsfähigkeit verlustig, bis es zuletzt oft in winzige, fast formlose, sich sehr schwach färbende Klümpchen zerfällt. Demzufolge müssen wir das Auftreten der Chromatinkügelchen in den Leukocyten als Symptom der sich in ihnen immer weiter ausbildenden regressiven Veränderungen betrachten, und, da die mikrochemischen Reactionen keine der bekannten Degenerationen nachweisen, annehmen, dass wir es hier mit Producten des Kernzerfalls nach vorangegangener Nekrose zu thun haben. Das Quecksilber äussert eine sehr starke Wirkung auf die Leukocyten; aus diesem Grunde treten die Symptome ihrer Nekrose schon in sehr frühen Stadien des Eiterungsprocesses zu Tage, und zwar schon nach den ersten 24 Stunden. Da das Auftreten der Chromatinkügelchen ein Kennzeichen des schon eingetretenen Zellentodes ist, so dürfte man voraussetzen, dass dieselben bei Weiterentwicklung der in Rede stehenden Veränderungen bald zerfallen und dadurch ihre Tinctionsfähigkeit einbüssen müssten. Allein ich habe diese weiteren Stadien des Chromatinzerfalls im Quecksilbereiter nicht gesehen. Sogar auf Präparaten aus älterem (12—14 Tagen), und zwar Kanincheneiter, in dem die anderen Zellbestandtheile, wie Protoplasma und Kern, schon eine erhebliche Zerstörung erfahren hatten, (infolge der den Zellen des Kaninchenorganismus eigener Zartheit) traten die Chromatinkügelchen ganz deutlich hervor und färbten sich alle sehr gut. Sie lagen oft zwischen Proto-

plasmaüberresten oder fast formlosen Klümpchen, den Ueberresten der Kerne. Wir hatten es also im Eiter mit einer vollständigen morphologischen Deconstitution der Zellen zu thun, trotzdem aber traten die Chromatinkügelchen deutlich hervor.

Diese Widerstandsfähigkeit der Chromatinkügelchen, ihre auffallend deutlichen Contouren und die ihnen sehr dauerhaft bleibende eigene Fähigkeit, sich gut zu färben, lässt keine Verwechselung mit „Detritus" zu, das nicht das erste, sondern schon das letzte Symptom des vollständigen Zerfalls der morphologischen Elemente ist. Von der Natur dieser Kügelchen kann man sich ganz genau durch Anwendung mehrerer Färbungsmethoden überzeugen. Uebrigens zeigt auch die gewöhnliche Tinction mit Methylenblau oder Hämatoxylin immer, dass die glänzenden Kügelchen, die im Quecksilbereiter oder in dem durch andere Erreger hervorgebrachten Eiter zur Beobachtung kommen, nicht „kleinkerniger Zerfall" sind, wie sie früher ohne Färbung des Präparates genannt wurden, sondern ein Product, das sich weit genauer bestimmen lässt, nämlich das erste Symptom der Zellnekrose — Chromatinkügelchen. Dies wird uns vor falschen Schlüssen in dieser Richtung bewahren. — Von den früheren Forschern hat Lemière[1]) gleich mir beobachtet, dass Quecksilbereiter fast ausschliesslich aus vielkernigen Zellen besteht. Er giebt jedoch ausserdem an, in derartigem Eiter „kleinkernige Zerfallsproducte" (débris granuleux) mit Körnchen verschiedener Grösse und verschiedener Form gesehen zu haben. Eine nähere Beschreibung dieser Zerfallsproducte vermissen wir bei Lemière, da er dieselben nicht genauer untersucht hat. Ich nehme jedoch an, dass der als so gewissenhaft bekannte Forscher eben die von mir beschriebenen Chromatinkügelchen mit der Bezeichnung „kleinkerniger Zerfall" belegt hat. Auf nicht gefärbten Präparaten sehen in der That diese Kügelchen gewöhnlich wie eine körnige Masse aus. Eine genauere Bestimmung ihrer Natur ist ohne Färbung unmöglich. Es wäre jedoch sehr voreilig, auf Grund der Untersuchung nicht gefärbter Präparate allein diese Kügelchen von vornherein als kleinkörnige Zerfallsproducte zu bezeichnen, worunter wir ja die allerletzten Veränderungen der Zellbestandtheile verstehen, die in den Zellen secundär, nach verschiedenen Degenerationen eintreten können. Solche Granulationen sind sehr klein und zeichnen sich durch das Fehlen des specifischen Färbungsvermögens aus. Unsere Forschungen zeigen im Gegentheil, dass der Quecksilbereiter solche „kleinkörnige Zerfallsproducte" nicht nur nach einigen Tagen nicht enthält, sondern dass selbst nach 2 bis

1) Lemière, De la suppuration. Paris-Lille. 1891. 684 pp.

3 Wochen (Kaninchen) diese Producte nur verhältnissmässig spärlich vorhanden sind.

Hiermit beschliesse ich die Beschreibung des durch Quecksilber hervorgerufenen Eiters, indem ich noch einmal darauf hinweise, dass derselbe fast nur aus vielkernigen Zellen besteht, die in der nekrotisirten Gewebszone aus mononucleären Zellen hervorgegangen sind, und dass er Chromatinkügelchen enthält, die den Beweis liefern, dass der Zerfall der Leukocyten unter Einwirkung des Quecksilbers (oder seines Salzes) begonnen hat, und die in um so grösserer Anzahl auftreten, je länger letzteres Gelegenheit hat, auf das Gewebe oder schon auf den Eiter selbst zu wirken.

Das Auftreten der Chromatinkügelchen ist durchaus kein specifisches Merkmal des Quecksilbereiters. Wir werden weiter unten sehen, dass sie auch im Eiter anderen Ursprungs vorkommen. Aber in keinem Eiter sind sie so zahlreich, wie in dem durch Quecksilber hervorgerufenen, und in keinem anderen kommen sie so rasch zum Vorschein; denn das Quecksilber zerstört die morphologischen Bestandtheile des Eiters in äusserst kurzer Zeit.

Ehe wir jedoch hieraus allgemeinere Schlüsse ziehen, wollen wir systematisch vorgehen und den durch verschiedene andere Erreger hervorgerufenen Eiter der Reihe nach beschreiben.

Wir beginnen mit dem Terpentin. Dasselbe wurde Hunden und Kaninchen injicirt und der auf diese Weise entstandene Eiter in verschiedenen Stadien nach Bildung desselben mikroskopisch untersucht. Wurde der Eiter aus einem 4 Tage nach der Terpentininjection bei einem Hunde entstandenen Abscess untersucht, so konnte nachgewiesen werden, dass ersterer fast ausschliesslich aus mononucleären Zellen bestand. Die Kerne der Eiterzellen waren gewöhnlich gross, rund oder etwas oval. Kleine Kerne kamen selten vor. Die einen wie die anderen färbten sich durch verschiedene Farbstoffe meist schwach, diffus, ohne dabei deutliche Chromatinzeichen hervortreten zu lassen. Nur ein unbedeutender Procent der Kerne, meistentheils die kleinen, war ziemlich deutlich gefärbt. Die Mehrzahl der Eiterzellen war spärlich mit Protoplasma versehen; nur von Zeit zu Zeit traf man auf ziemlich protoplasmareiche Zellen. Durch die verschiedenen Farbstoffe färbt sich dieses Protoplasma meistens schwach, am besten gelingt dies durch Eosin und Pikrinsäure (Altmann'sche und Van Gieson'sche Methode). — Die soeben beschriebenen mononucleären Zellen machen die bei weitem überwiegende Mehrzahl der überhaupt in diesem Eiter anzutreffenden Zellen aus. Die polynucleären Zellen vertraten weit weniger zahlreich

und bildeten kaum 1/6 der Gesammtzahl oder noch weniger. Sie gleichen den oben beschriebenen im Quecksilbereiter vorkommenden und den im gewöhnlichen Eiter parasitären Ursprungs vorhandenen Zellen. Allein die polynucleären Zellen färben sich hier schlechter, als die Zellen des gewöhnlichen Eiters. Nur sehr selten kommen neutrophile Granulationen darin zur Beobachtung. Weit mehr vielkernige Zellen treffen wir im Eiter eines 6 Tage nach Einführung des Terpentins eröffneten Subcutanabscesses an. In diesem Eiter bilden die vielkernigen Zellen schon etwa 1/3, stellenweise 1/2 aller Leukocyten. Ihr Protoplasma ist gewöhnlich von regelmässiger Form, bisweilen aber auch eckig oder eingerissen, mit Vertiefungen versehen. Oft ist so wenig Protoplasma vorhanden, dass einzelne Kerngruppen nur von einem kaum sichtbaren Protoplasmasaum umgeben sind; zuweilen sahen wir auch auf einem Gesichtsfelde ganze Inseln, die aus gruppenweise liegenden Kernen der allerverschiedensten Form bestanden und zwischen denen kaum noch eine Spur von Protoplasma zu entdecken war. Neben solchen Zellen finden wir — wenn auch sehr selten — im 6 Tage alten Eiter andere, deren Protoplasma ganz homogen und gleichsam durchsichtig und von verschiedener Grösse ist. Solche Zellen besitzen vorwiegend wenig Protoplasma und enthalten eine oder 2 Chromatinkügelchen, die mit den im Quecksilbereiter gefundenen vollständig analog sind. Der Terpentineiter enthielt nur eine sehr geringe Anzahl dieser Zellen, so dass oft auf einer ganzen Reihe von Gesichtsfeldern keine einzige zu entdecken war, während im Gesichtsfeld, wie das auf Abb. 6 (Taf. I) reproducirte, worauf 3 solche Chromatinkügelchen enthaltende Zellen zu sehen sind, zu den Seltenheiten gehört. Die mikroskopische Untersuchung des die Abscesswand bildenden Gewebes zeigte eine Infiltration mit nur mononucleären Zellen. Nur in den direct an die Absceshöhle stossenden Theilen fand ich mehr polynucleäre Zellen vor.

Einem Hunde wurde absichtlich nur 0,25 ccm Terpentin injicirt; ich erhielt aus diesem Grunde einen kleinen Abscess, den ich erst am 8. Tage nach der Injection öffnete, ohne dass ich ein vorheriges Bersten zu befürchten gehabt hätte. Der von diesem Hunde stammende Eiter enthielt schon vielkernige Zellen in überwiegender Menge. Im Protoplasma waren stellenweise ziemlich zahlreiche neutrophile Granulationen vorhanden, obwohl sich diese Zellen im Allgemeinen nicht besonders gut färbten. In diesem Eiter kamen Chromatinkügelchen schon häufiger vor, als in dem 6 Tage alten. Was schliesslich den an Kaninchen durch Terpentin hervorgerufenen Eiter betrifft (der 3—4 Wochen nach Injection dieses Reizmittels untersucht wurde),

so zeigte die mikroskopische Untersuchung, dass er aus spärlichen Leukocytenüberresten, aus kleinkörnigem Detritus in grosser Quantität und aus sehr zahlreichen Chromatinkügelchen bestand, so dass auf manchen Gesichtsfeldern fast nur diese letzteren zu sehen waren.

Ich muss hier darauf aufmerksam machen, dass die mikroskopische Untersuchung des Terpentineiters mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft ist, da es schwer ist, daraus schöne Präparate zu erhalten. Dieser Eiter, besonders wenn er jung ist (3—4 Tage alt), zeigt unter dem Mikroskop einen fast gleichmässig körnigen Grund, das sich durch Grundfarbe färbt und häufig die feineren Details des mikroskopischen Bildes verdeckt. Ist der Eiter älter, etwa 6—7 Tage alt, so erhält man schon weit bessere, zuweilen sogar ganz gute Präparate daraus. Ich nehme an, dass das Plasma dieses Eiters eiweissreicher, als das des gewöhnlichen Eiters ist, und dass es infolge des Gerinnens beim Trocknen des Präparates diesen kleinkörnigen Grund bildet, wodurch bei der nachfolgenden Untersuchung die Deutlichkeit des mikroskopischen Bildes verursacht wird.

Fassen wir nun die bei Untersuchung des Terpentineiters gewonnenen Facta zusammen, so kommen wir zu dem Schlusse, dass frischer (3—4 Tage alter) Eiter dieses Ursprungs fast ausschliesslich aus mononucleären Zellen besteht; der um 2 Tage ältere Eiter enthält schon mehr polynucleäre Zellen, und der noch 2 Tage ältere — letztere in überwiegender Mehrzahl. Somit besteht ein principieller Unterschied nur zwischen ganz frischem Terpentin- und dem oben beschriebenen Quecksilbereiter; je älter er aber ist, desto ähnlicher wird er letzterem, so dass 8 Tage alter Eiter schon polynucleäre Zellen in überwiegender Anzahl enthält. Ich glaube voraussetzen zu dürfen, dass, falls man mit dem Oeffnen der durch Terpentin hervorgerufenen Abscesse bis zum 10.—12. Tage nach erfolgter Injection warten dürfte, man in solchem Eiter, wie in dem durch Quecksilber erzeugten, schon ausschliesslich oder fast ausschliesslich polynucleäre Zellen finden würde. Zu dieser Voraussetzung berechtigt mich, ausser den oben erwähnten Daten, noch der Umstand, dass der durch Quecksilber wie auch der durch Terpentin hervorgerufene Kanincheneiter, wenn er 2—3 Wochen nach Injection des betreffenden Reizmittels mikroskopisch untersucht wurde, sich von gleicher Beschaffenheit erwies: beide Eiterarten enthalten dann nur Leukocytenreste und Chromatinkügelchen in grosser Menge wie auch, was sich von selbst versteht, eine gewisse Quantität kleinkernigen Detritus.

Aus der Literatur ersehen wir, dass Grawitz und de Bary [1]),

1) Virchow's Archiv. Bd. CVIII. 1887.

wie auch Steinhaus [1]) im Terpentineiter nur mononucleäre Zellen gefunden haben. Dieser Umstand erklärt sich dadurch, dass sie verhältnissmässig frischen Eiter zur Verwendung brachten, der thatsächlich fast nur aus mononucleären Zellen besteht.

Crotonöl ruft, wie bekannt [2]) nur in bestimmter, ziemlich starker Verdünnung (1 : 16—1 : 80 Theile Olivenöl) Eiterung hervor. Ich bediente mich zu den Untersuchungen über die Morphologie des Eiters dieses Ursprungs eines Eiters, der durch Crotonöl 1 : 30, 1 : 40, 1 : 60 und 1 : 80 hervorgerufen worden war. Durch diese Lösungen wird bei Hunden, je nach ihrer Individualität, zwischen dem 4. und dem 7. Tage nach der Injection Eiterung erzeugt. Die Untersuchung dieses Eiters zeigte mir, dass er fast ausschliesslich polynucleäre Zellen enthielt, wenn er 6—7 Tage nach Einführung des Crotonöls unter die Haut entleert worden war. Die Zellkerne färben sich noch ziemlich gut und weisen eine deutlich wahrnehmbare Chromatinzeichnung auf; das Protoplasma enthält jedoch nur sehr selten deutlich erkennbare neutrophile Körnchen. Die relativ selten vorkommenden mononucleären Zellen besitzen nur wenig Protoplasma, das oft nur in Gestalt eines sich schwach mit Grundfarbe färbenden und keine Granulationen enthaltenden Saumes den Kern umgiebt. Solche Zellen kommen in 4 Tagen nach Einführung des Crotonöls entleertem Hundeeiter bedeutend häufiger vor. In derartigem Eiter bilden sie gegen $^1/_4$ der Gesammtzahl, auf einigen Präparaten sogar mehr. Die das Subcutangewebe um den Abscess herum infiltrirenden Zellen sind in grösserer Entfernung von der Abscesshöhle fast ohne Ausnahme mononucleär. In unmittelbarster Nähe der Abscesshöhle, wie auch in der dem unbewaffneten Auge eitrig infiltrirt erscheinenden Zone (die bei Experimenten mit Crotonöl ziemlich bedeutend ist) enthält die grosse Mehrzahl von Zellen mehrere Kerne, die übrigen weisen Kerne in verschiedenen Fragmentationsstadien auf, d. h. wir gewahren darin unzählige Uebergänge von mono- zu polynucleären. Ausser solchen Zellen, habe ich im Gewebe oft auf einem Gesichtsfelde mehrere Chromatinkügelchen gesehen. Im Allgemeinen enthielt der durch Crotonöl erzeugte Hundeeiter Chromatinkügelchen in geringer Anzahl. Weit zahlreicher waren diese im Kanincheneiter vertreten, der aus 15 Tagen nach Injection von Crotonöl 1 : 60 eröffneten Abscessen stammte. Besagter Eiter bestand fast ausschliesslich aus vielkernigen, jedoch in ihrer normalen Structur schon bedeutend beeinträchtigten

1) Steinhaus, Zur Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig. 1889.

2) Dmochowski und Janowski, Ueber die eitererregende Wirkung des Crotonöls. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1894. Bd. XXXII.

Zellen. Die darin vorkommenden Chromatinkügelchen waren meist ziemlich gross und lagen im Protoplasma der Leukocyten selbst. Auch im Kanincheneiter dieses Ursprungs vermisste ich die eosinophilen Granulationen. Die Untersuchung des Kanincheneiters 4 Tage nach Irritation desselben durch Crotonöl (1 : 60) zeigte das Vorhandensein einer Infiltration mit fast ausschliesslich mononucleären Zellen ohne Granulationen. In der geringen Anzahl waren auf einzelnen Gesichtsfeldern eosinophile Zellen vorhanden.

Kreolin in reinem Zustande oder in Spirituslösung führt bei Hunden rasch zur Eiterung. Schon nach 48—72 Stunden sind die erhaltenen Abscesse so gross, dass sie eröffnet werden müssen, da sie sonst von selbst bersten könnten. Aus diesem Grunde kam nur Eiter zur Untersuchung, der aus 2—3 Tagen nach subcutaner Einführung einer 60proc. Spirituslösung von Kreolin erhaltenen Abscessen bei Hunden stammte. Es erwies sich dabei, dass 2 Tage alter Eiter zahlreiche Zellen mit einem einzelnen grossen, runden oder ovalen, zuweilen etwas eckigen, schwache Färbung annehmenden und eine undeutliche Chromatinzeichnung besitzenden Kern enthielt. In solchen Zellen war wenig Protoplasma vorhanden; es färbte sich schwach und zeigte keine Granulationen. Solche mononucleäre Zellen bildeten in dem erwähnten Eiter etwa die Hälfte aller Leukocyten. Die andere Hälfte bestand aus polynucleären Zellen mit zahlreichen schönen, sich gut färbenden, runden oder verschiedenartig eingebogenen Kernen und reichlichem Protoplasma, in dem ich jedoch bei entsprechender Färbung nur selten neutrophile Granulationen entdecken konnte. In einzelnen dieser Zellen färbten sich die 2 oder 3 darin enthaltenen Kerne schwach, zeigten ein sehr undeutliches Chromatinnetz und lagen so dicht neben einander, dass sie auf den ersten Blick einzelne Kerne vortäuschten.

Das einen Abscess dieses Ursprungs umgebende Gewebe untersuchte ich 1 und 2 Tage nach erfolgter Kreolininjection. Ich fand dabei constant, dass die Anzahl der das Gewebe infiltrirenden mononucleären Zellen um so grösser ist, je weiter man sich von der am meisten irritirten Stelle, d. h. von der Abscesshöhle, oder von einer in grösserer Ausdehnung nekrotisch gewordenen Stelle entfernt, und umgekehrt. In grösserer Entfernung von der Abscesshöhle bildeten die mononucleären das Gewebe infiltrirenden Zellen die überwiegende Mehrzahl aller Leukocyten im Allgemeinen, sogar in den Fällen, wenn das Gewebe 2 Tage nach der Kreolininjection untersucht wurde. 24 Stunden nach der Injection traf ich in gewisser Entfernung von den mikroskopisch kleinen Abscessen fast nur mononucleäre Zellen an.

Eben solche Zellen sah ich direct aus den Gefässen auswandern. — Das Kaninchengewebe wurde gleichfalls 2 Tage nach der Kreolininjection untersucht, zu einer Zeit also, wo die winzigen Abscesschen mit unbewaffnetem Auge kaum zu sehen waren. Auf die sehr weite Nekrotisationszone, die diese Substanz hervorruft, folgte in grossem Umkreise intensiv hyperämisches und infiltrirtes Gewebe. Unter dem Mikroskop gewahrte man darin zahlreiche stark erweiterte, mit Blut gefüllte Gefässe, Blutextravasate in grosser Menge und von verschiedener Grösse, wie auch Infiltration mit fast ausschliesslich mononucleären, keine Granulationen enthaltenden Zellen. Der grösste Theil der Gesichtsfelder wies keine eosinophile Zellen auf; andere enthielten je 1, 2, 3, sehr selten aber 5 oder mehr solcher Zellen. Im Vergleich zu der ungeheuren Menge der mononucleären Leukocyten ohne Granulationen, die ich in diesem Gewebe fand, bildeten jene wenigen eosinophilen Zellen nur einen sehr unbedeutenden Theil derselben (etwa 1 Proc. oder noch weniger). Alle enthielten auch je einen Kern. Es sei hier noch erwähnt, dass ich eosinophile Zellen im reifen Kreolineiter bei Kaninchen (nach 6 Tagen) nicht gefunden habe.

Im 3 Tage alten Hundeeiter desselben Ursprungs waren schon weit weniger mononucleäre Zellen vorhanden. Sie betrugen nicht einmal $^1/_4$, ja kaum $^1/_5$ aller Leukocyten. Die übrigen Zellen besassen mehrere sich schön färbende Kerne und reichliches Protoplasma, das jedoch nur selten deutlich ausgesprochene neutrophile Granulationen enthielt.

Schon in dem 2 Tage nach der Kreolininjection entleerten Eiter habe ich Chromatinkügelchen in geringer Anzahl gesehen. War der Eiter um 24 Stunden älter, so waren die Chromatinkügelchen schon in so bedeutender Anzahl vertreten, dass mehrere, oft bis über 10, auf ein Gesichtsfeld kamen. Sie lagen grösstentheils noch in den Zellen selbst neben den schwach gefärbten Kernen oder traten als Bestandtheile derselben auf. Sie waren fast ohne Ausnahme sehr gross, rund oder oval und lagen vereinzelt in den Zellen. Selten traf ich je 2 Chromatinkügelchen an beiden Kernenden, sehr selten aber 3 Kügelchen in einer Zelle. Miliare Chromatinkügelchen bekam ich in diesem Eiter nicht zu Gesicht.

Aus obiger Beschreibung geht demnach hervor, dass Kreolineiter in den ersten Stadien seiner Entwicklung zahlreiche mononucleäre Zellen besitzt; bald aber werden polynucleäre Zellen daraus, indem gleichzeitig die Zahl der Chromatinkügelchen darin bedeutend anwächst. — Von den übrigen Autoren hat nur Lemière Eiter dieser Art untersucht und ebenfalls polynucleäre Zellen in überwiegen-

der Mehrzahl darin gefunden. Obige Untersuchung zeigt jedoch deutlich, wie die Ursache dieses Factum aufzufassen ist.

Salpetersaures Silber wurde Hunden immer in einer 5proc. wässrigen Lösung injicirt. Gewöhnlich kam es dabei zwischen dem 4.—6. Tage zur Abscessbildung. Ohne jedoch die Bildung deutlich fluctuirender Abscesse abzuwarten, schnitten wir die weichen, teigartigen Geschwülste an der Injectionsstelle schon 2—3 Tage nach erfolgter Lapisinjection auf und untersuchten die von der Schnittfläche herabfliessende trübe blutige Flüssigkeit unter dem Mikroskop. Ausserdem wurde auch Eiter aus mehreren schon ganz entwickelten Abscessen untersucht. — Die trübe blutige Flüssigkeit, die sich aus der Schnittfläche solcher 2—3 Tage nach der Injection eröffneten Geschwülsten entleerte enthielt unter dem Mikroskop — ausser einer ziemlich grossen Anzahl rother Blutkörperchen — in grosser Mehrzahl Leukocyten mit mehreren Kernen oder mit einzelnen, aber sich intensiv färbenden, verschiedenartig gekrümmten Kernen. Ich hatte dabei Gelegenheit, wiederholt deutliche Uebergangsformen von einzelnen zu zahlreichen Kernen zu beobachten. Das Protoplasma dieser Zellen enthielt neutrophile Granulationen in sehr unbedeutender Anzahl. Nur die Minderzahl dieser Eiterzellen besass nur einen sich schwach färbenden Kern. — In 3 Tage altem Eiter desselben Ursprungs waren mononucleäre Zellen bereits sehr selten zu finden; die übrigen hatten fast alle mehrere Kerne und reichliches Protoplasma mit ziemlich deutlichen obwohl unzahlreichen Granulationen. Neben solchen kamen auch Zellen mit ganz gleichmässig gefärbtem Protoplasma und mit Chromatinkügelchen in verschiedener Anzahl vor. Diese waren meistentheils von mittlerer Grösse — in einer Zelle waren je 2—3 vorhanden. Sie lagen entweder innerhalb der Zellen neben dem kaum sichtbaren Kerne oder in demselben oder — und dies war am häufigsten der Fall — in denen keine Spur mehr von einem Kerne wahrzunehmen war. Das die Kügelchen umgebende Protoplasma war dann sehr spärlich vertreten und bildete oft nur einen sehr zarten Saum um sie herum. Das kleine kaum merklich gefärbte Protoplasmaklümpchen schien alsdann wie zufällig dem intensiv gefärbten Chromatinkügelchen anzuliegen. Die Untersuchung des den Abscess umgebenden Gewebes beim Hunde zeigte 2 Tage nach Injection einer Höllensteinlösung eine Infiltration mit vorwiegend polynucleären Zellen nur in der Nähe der Abscesshöhle. Je weiter davon, desto zahlreicher sind die mononucleären Zellen vertreten. Bei aufmerksamer Betrachtung der einzelnen Leukocyten gewahrt man in vielen derselben ein Uebergehen des einzelnen Kernes in 2 oder sogar 3 Kerne. An vielen Stellen

sieht man deutlich, wie durch Wandungen der erweiterten Gefässe mononucleäre Zellen auswandern. Am lehrreichsten war das Studium des 24 Stunden nach der Höllensteininjection untersuchten Hundegewebes. Es war nämlich zu diesem Zeitpunkte in grosser Ausdehnung fast nur mit mononucleären Zellen infiltrirt. Auch war deutlich festzustellen, dass die aus den erweiterten Gefässen auswandernden Zellen mononucleäre Leukocyten waren. Inmitten des Gewebes gewahrte man stellenweise miliare, fast ganz fertige mikroskopisch kleine Abscesse. In diesen kleinen Abscessen nun hatte schon fast die Hälfte der Leukocyten zwei oder mehr Kerne; auch das Gewebe um diese Abscesse herum enthielt schon mehrkernige Zellen. Wurde das Präparat in der Richtung nach diesen Abscessen weitergeschoben, so konnte ich deutlich beobachten, wie rasch sich der Uebergang der das Gewebe infiltrirenden mononucleären Leukocyten in polynucleäre vollzog. Ich bekam hierbei zahlreiche Leukocyten mit Kernfiguren in allen Stadien des Uebergangs von einem Kerne zu zwei oder mehreren zu Gesicht.

Analoge Bilder ergab das durch Höllenstein irritirte und 3 Tage nach der Injection ausgeschnittene Kaninchengewebe. Es war fast nur mit mononucleären Zellen infiltrirt. Polynucleäre Zellen traten an den Stellen auf, wo es zur Bildung mikroskopisch kleiner Abscesse kam. Inmitten der zahllosen Menge mononucleärer Zellen ohne Granulationen gewahrte man auf einzelnen Gesichtsfeldern je eine eosinophile Zelle, weit seltener gelang es mir, auf einem Gewebsfelde je 2 oder 3 eosinophile Zellen zu finden.

5 oder 6 Tage alter Eiter dieses Ursprungs (bei Hunden) enthielt zwar mehr Chromatinkügelchen, glich aber im Uebrigen dem oben beschriebenen, nur mit dem Unterschiede, dass das Protoplasma der vielkernigen Zellen in vielen Leukocyten von unregelmässiger Gestalt war, und dass die Granulationen darin fast ganz verwischt waren.

Aus dieser Beschreibung ergiebt sich, dass 5 Tage alter durch salpetersaures Silber hervorgerufener Eiter sich vom Quecksilbereiter nur durch die geringere Anzahl der dahin enthaltenen Chromatinkügelchen unterscheidet. Der eine wie der andere Eiter enthielt jedoch fast ausschliesslich mehrkernige Zellen. Steinhaus behauptet, der Lapiseiter enthalte eine „verhältnissmässig grössere“ Anzahl von mononucleären Zellen. Er untersuchte den betreffenden Eiter 4 bis 6 Tage nach Einführung der Lapislösung. Ich nehme deshalb an, obige nicht ganz genaue Bezeichnung sei auf Rechnung des Umstandes zu schreiben, dass er das Resultat der Untersuchung eines 4 Tage alten Eiters im Allgemeinen auf jeden Eiter dieses Ursprungs bezogen

hat, ohne dass dabei Präparate aus älterem Eiter einer genaueren Untersuchung unterzogen worden sind. — Lemière[1]), der 3 Fälle von Lapiseiterung beim Menschen beobachtet hat, behauptet, dass der 3 Tage nach der Lapislösunginjection bei dem Kranken erhaltene Eiter mononucleäre und polynucleäre Zellen in fast gleicher Anzahl enthielt; in eben solchem 5 Tage nach Injection der Lapislösung untersuchten Eiter war das quantitative Verhältniss der mononucleären Zellen zu den polynucleären fast unverändert geblieben; in 7 Tage altem Eiter war jedoch schon ein Uebergewicht der vielkernigen Zellen zu bemerken. Im Princip finden wir hier also dasselbe Factum wieder, das wir bereits im Hundeeiter beobachtet haben. Ein gewisser quantitativer Unterschied kann damit zusammenhängen, dass ich Hunde-, Lemière aber menschlichen Eiter untersuchte und vielleicht auch damit, dass in Lemière's Fällen eine weniger starke (1:30) Lapislösung, als die unsere (1:20) auf das Gewebe wirkte. Derselbe Verfasser fand in dem uns hier beschäftigenden Eiter „beaucoup de granulations informes réunies en amas, détritus céllulaires" und meint, dass „sous les éléments non définis dans leurs formes sont des amas granuleux, comme on rencontre toujours dans le pus et que l'on reconnaît pour des céllules de pus détruites dans leur forme." Ich bin der Ansicht, dass wahrscheinlich jene körnigen, zuweilen kleine Haufen bildenden Massen, die der Verfasser als „détritus" bezeichnet, eben die von uns in solchem Eiter vorgefundenen Chromatinkügelchen waren. Da Lemière die erwähnten Gebilde keiner systematischen Untersuchung unterzogen hat, so war er nicht im Stande, sie näher zu definiren.

Da der durch so verschiedenartige chemische Agentien, wie Quecksilber, Terpentin, Crotonöl, Kreolin und Lapis hervorgerufene Eiter stets dasselbe Bild ergab, also im Princip kein Unterschied zwischen den verschiedenen Arten bestand, unterliessen wir alle weiteren Untersuchungen, die man noch mit Oleum sabinae, Petroleum, Kalomel und anderen chemischen Verbindungen an Eiter hätte anstellen können. Anstatt dessen schritt ich zur systematischen Untersuchung des parasitären Eiters, d. h. des gewöhnlichen, klinisch beobachteten wie auch des durch Staphylokokkenimpfung bei Hunden erzeugten Eiter.

Nachdem wir mehrere klinische Fälle von acuter Eiterung (Abscesse, Phlegmonen) untersucht hatten, kamen wir zu der Ueberzeugung, dass sich dieselben mikroskopischen Bilder auch hier wieder-

1) Lemière, Quelques cas d'abcès aseptiques chez l'homme. Considérations étiologiques, pathogéniques et cliniques. Journal des sciences médicales de Lille. 1891. No. 31, 32.

holen, und zwar mit noch grösserer Regelmässigkeit, als bei der Eiterung chemischen Ursprungs. Ich stellte nämlich fest, dass der aus gewöhnlichen Fällen acuter Eiterung stammende Eiter, der durch Staphylo- oder Streptokokken hervorgerufen worden ist, fast ausnahmslos aus schönen neutrophilen Zellen mit eleganten, sich gut färbenden Kernen und schönem, rundem, reichlich mit Granulationen versehenem Protoplasma besteht. Eine unbedeutende Beimischung dazu bilden die Lymphocyten. Chromatinkügelchen habe ich bei acuter Eiterung im Eiter nicht finden können. Das mikroskopische Bild des durch Staphylokokken bei Hunden experimentell hervorgerufenen Eiters war den obigen ganz analog, nur waren die neutrophilen Körnchen weit weniger zahlreich. Die das Bindegewebe um den Abscess herum infiltrirenden Zellen waren in gewisser Entfernung von der Abscesshöhle fast ausschliesslich mononucleär. Gleicher Art waren die frisch aus den Gefässwänden auswandernden Zellen. Erst in der nächsten Umgebung der Abscesshöhle sahen wir neben den mononucleären auch polynucleäre Zellen, und zwar waren sie um so zahlreicher vertreten, je mehr miliare nekrotische Herde an der betreffenden Gewebsstelle vorhanden waren. Etwas Aussergewöhnliches fiel uns nur bei Untersuchung des Secretes aus 3 Fällen des acuten Trippers im Anfangsstadium auf. Der Eiter enthielt nämlich, ausser einer überwiegenden Anzahl von neutrophilen Zellen und einer gewissen Menge grosser und kleiner Lymphocyten, sehr zahlreiche eosinophile Zellen, worauf ich schon in einer meiner früheren Arbeiten hingewiesen habe.[1]) Ich kann nicht angeben, wovon diese grosse Anzahl von eosinophilen Zellen im Secrete bei ganz recentem Tripper abhängt. Jedenfalls weiss ich von Collegen Markusfeld, dass auch er bei Untersuchung des Eiters aus sehr vielen Tripperfällen eosinophile Zellen nur in den ersten Anfangsstadien dieses Leidens gefunden hat; in den späteren Stadien hat er sie nie zu Gesicht bekommen.

Was die parasitäre Eiterung mit chronischem Verlauf betrifft, so untersuchte ich Eiter bei 2 Monate lang anhaltender Paranephritis, ferner Eiter aus einem kleinen Abscess bei Rotz (fast 3 Monate), aus einem Falle von Actinomycosis (auch fast 3 Monate) und aus 2 Fällen sehr langwieriger Vereiterung der Highmor'schen Höhle. Ich fand dabei Folgendes.

Im Eiter aus einer über 2 Monate lang anhaltenden Paranephritis fanden sich fast nur neutrophile Zellen vor. Ihre Kerne

1) W. Janowski, Beitrag zur Kenntniss der Granulationen der weissen Blutkörperchen. Centralbl. f. allgem. Pathologie. Bd. III. 1892. Nr. 11.

waren grösstentheils noch gut erhalten, hatten aber in einigen derselben ihre Deutlichkeit, die Exactheit der Chromatinzeichnung, ihre Eleganz, um mit Ehrlich zu sprechen, eingebüsst; sie färbten sich diffus, wenn auch ziemlich intensiv. Fast in allen Zellen waren neutrophile Granulationen zu sehen, allein sie waren weit nicht so deutlich ausgesprochen, wie im gewöhnlichen, frischen Eiter. Hier und da waren auch Lymphocyten zu entdecken. Neben solchen Zellen traf ich auch stellenweise auf Gruppen anderer, sich kaum noch färbender Zellen, in denen der Kern nur schwer vom Protoplasma zu unterscheiden war. Stellenweise, wenn auch selten, gewahrte ich auch Zellen, deren Protoplasma zum Theil erhalten war und ziemlich reichliche neutrophile Granulationen enthielt, während ein anderer Theil desselben gleichsam fehlte oder, richtiger gesagt, wegen seines unvollständigen Vermögens sich zu färben, kaum zu erkennen war. In solchen Zellen waren die Kerncontouren verwischt, die Zeichnung darin kaum sichtbar; zuweilen waren die Kerne gar nicht mehr zu sehen. In Zellen dieser Art lagen neben dem kaum zu erkennenden Kerne oder so zu sagen in demselben oder endlich gleichsam an Stelle des früheren Kerns Chromatinkügelchen von verschiedener Grösse, gewöhnlich je 1 oder 2 in einer Zelle. Zwischen den Zellen bemerkte man stellenweise etwas kleinkörnigen Detritus, der sich mit Grundfarben sehr schwach färbte. Eosinophile Zellen habe ich in diesem Eiter nicht zu sehen bekommen.

In den Hautabscess bei Rotz fand ich ähnliche Eiterbilder, wie im oben beschriebenen Falle. Nur waren in diesem Eiter weit mehr Chromatinkügelchen vorhanden, als im obigen; ausserdem enthielt er auch einige eosinophile Zellen. Die Fälle von acutem Tripper abgerechnet, war dies der erste Eiterungsfall, in dem ich eosinophile Zellen, und zwar in grösserer Anzahl, entdeckte. Es war dies auch der einzige von mir untersuchte Fall von Hauteiterung. Ich mache aus dem Grunde hierauf aufmerksam, weil Neusser[1]) vor einigen Jahren auf einen gewissen Zusammenhang zwischen Hauterkrankungen und eosinophilen Zellen in den entsprechenden krankhaften Producten hingewiesen hat. Ausserdem weiss ich durch Collegen Markusfeld, dass auch er in zahlreichen Fällen von Acne und Furunkeln im Eiter constant eosinophile Zellen gefunden hat.

In einem Fall von gegen 3 Monate anhaltender Eiterung bei Actinomycosis bestand der Eiter aus meist sehr gut erhaltenen neutrophilen Zellen. Nur in einigen dieser Zellen hatte ein Theil des Protoplasmas seine Granulationen eingebüsst, so dass letzteres,

1) Neusser, Wiener klinische Wochenschrift. 1892. Nr. 3 u. 4.

dem Anscheine nach, leere Zwischenräume enthielt. Die Kerne färbten sich in derartigen Zellen schlechter, als in anderen, und neben oder sogar in denselben waren Chromatinkügelchen von verschiedener Grösse zu sehen. Andere Zellen enthielten weder Kern, noch Granulationen, dafür aber 1—4 (oder mehr) schöne, homogene, kleine runde Chromatinkugeln. Zuweilen waren diese Chromatinkügelchen von einem kaum erkennbaren Protoplasmasaum umgeben.

In beiden Fällen von chronischer über 6 Monate anhaltender Eiterung der Highmor'schen Höhle enthielt der mikroskopisch untersuchte Eiter gar keine Leukocyten. Man erblickte darin nur kleinkörnigen Detritus in grosser Menge und ziemlich zahlreich vertretene Chromatinkügelchen von verschiedener Grösse.

Ausser obigen Fällen von Eiterung parasitären Ursprungs, die im Hinblick auf ihre Pathogenese zu den gewöhnlichen gerechnet werden müssen, studirte ich auch die Morphologie des experimentell bei Hunden durch Injection des Typhusbacillus in Reincultur oder in Verbindung mit Staphylo- und Streptococcus hervorgerufenen Eiters. Es stand mir hier ein sehr reiches Material zu Gebote, das ich meinen mit Collegen Dmochowski zusammen ausgeführten systematischen Untersuchungen über die pyogene Wirkung des Typhusbacillus zu verdanken hatte. — Ich untersuchte also Eiter aus dem Subcutangewebe eines Hundes, bei dem zuvor auf künstlichem Wege Anämie hervorgerufen worden war, 4—7 Tage nach subcutaner Injection einer virulenten Cultur des Typhusbacillus; hierauf Eiter aus subcutanen Abscessen, die 4—5 Tage nach Injection des Typhusbacillus mit pyogenen Staphylo- oder Streptokokken entstanden waren, und schliesslich Eiter, der bei einem Hunde durch Reizung des Gewebes mit einer sehr schwachen Crotonöllösung (1 : 400) und durch nachfolgende Infection desselben mit einer Cultur des Typhusbacillus zur Bildung gekommen war. Eiterung trat in diesem Falle erst nach 15 Tagen ein. Es erwies sich hierbei, dass absolut kein Unterschied bestand zwischen dem Eiter erster und zweiter Gattung und dem aus acuten Abscessen gewöhnlichen Ursprungs erhaltenen, d. h. dem durch Staphylo- oder Streptokokken hervorgerufenen. In dem 6 bis 7 Tage nach Injection des Typhusbacillus entleerten Eiter waren fast nur vielkernige, sich gut färbende Zellen zu sehen. Der Eiter aus 3—4 Tage nach erfolgter Injection des Typhusbacillus eröffneten Abscessen enthielt schon mehr mononucleäre Zellen ohne Granulationen. Die Abscesswände waren in dem einen wie in dem anderen Falle nur mit mononucleären Leukocyten in grosser Ausdehnung infiltrirt. Nur in dem schmalen der Abscesshöhle direct

anliegenden Gewebsstreifen waren mehrkernige Zellen, und zwar in überwiegender Zahl, zu erblicken. Zuweilen konnte man dabei den Uebergang eines einzelnen runden Kernes in einen S-förmigen, hufeisenförmigen u. s. w. und dann den Uebergang des letzteren in zahlreiche kleine, intensiv Färbung annehmende Kerne beobachten. Eiter, welcher durch Einwirkung des Typhusbacillus auf das durch eine Crotonöllösung (1 : 400) gereizte Gewebe entstanden war, bestand gleichfalls aus polynucleären, neutrophilen Zellen, enthielt jedoch ausserdem noch eine gewisse Anzahl Chromatinkügelchen. Es kamen allerdings ganze Serien von mikroskopischen Gesichtsfeldern vor, auf denen ich diese Gebilde nicht wahrnehmen konnte, dafür aber fand ich auf anderen bisweilen 2—3—4 kernlose, aber schöne, runde, mittelgrosse Chromatinkügelchen enthaltende Zellen. Ausser den verschiedenen Phasen des Kernzerfalls, die schon früher beim Quecksilbereiter beschrieben worden sind, hatte ich hier Gelegenheit mehrmals eine Ueberfüllung einzelner Theile der V, S, E Hufeisen- u. s. w. förmigen Kerne mit Chromatinkügelchen zu beobachten, wobei die Form derselben noch erhalten blieb. Wir sehen also, dass auch in dem langsam durch den Typhusbacillus hervorgerufenen, wie in jedem anderen sich erst sammelnden oder längere Zeit an Ort und Stelle verbleibenden Eiter Chromatinkügelchen vorkommen, d. h. nach mehreren Tagen der Zerfall der morphologischen Elemente beginnt.

Fassen wir nun die Resultate der oben angeführten Untersuchungen zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen. — Jede Eiterung beginnt, gleichviel durch welches Agens sie hervorgerufen wird, mit der Einwanderung fast ausschliesslich mononucleärer Zellen an den Irritationsherd. Diese Zellen verwandeln sich erst an Ort und Stelle in polynucleäre. Dieser Umwandlungsprocess geht zuweilen im Gewebe selbst vor sich, in anderen Fällen erst in dem schon gebildeten Eiter; am häufigsten aber fängt er schon im Gewebe an, und zwar in den nekrotisch gewordenen Theilen desselben und deren Umgebung, und schreitet dann in dem schon gebildeten Eiter rasch vorwärts. Auf Grund dessen besteht jeder Eiter (mit Ausnahme des Terpentineiters), der 4—5 Tage nach dem das eitererregende Agens in Wirkung getreten ist, untersucht wird, fast ausschliesslich aus mehrkernigen Zellen. Als Muster eines Agens, unter dessen Wirkung sich die Umwandlung der mononucleären Zellen in polynucleäre noch vor Entwicklung des fertigen Eiters vollzieht, kann das Quecksilber dienen. Wenn man Schnitte aus den Wandungen eines Quecksilberabscesses untersucht, so kann man sich davon überzeugen, dass die

peripherischen Theile desselben ohne Ausnahme mit mononucleären Zellen infiltrirt sind, dass eben solche Zellen aus den erweiterten Gefässen auswandern, und dass erst in den direct an die Abscesshöhle stossenden, nämlich den nekrotischen Theilen und ihrer nächsten Umgebung, immer häufiger polynucleäre Zellen auftreten. Da gerade diejenigen Theile nekrotisch werden, auf die das Quecksilber am intensivsten wirkt, so folgt hieraus, dass, sobald die Leukocyten sich dem Territorium der Maximalwirkung des Quecksilbers nähern, sie seiner zerstörenden Wirkung erliegen und alsdann in mehrkernige übergehen. Dieser Uebergang lässt sich unmittelbar bei Betrachtung der einzelnen Leukocyten verfolgen, die die nekrotisirten Gewebstheile oder deren nächste Umgebung infiltriren. Infolge dieser so rasch vor sich gehenden Umwandlung der mononucleären Zellen in polynucleäre besteht der bei Auflösung der nekrotischen Partien ausgebildete, erste Tropfen reifen Eiters gleich von vorn herein fast nur aus polynucleären Zellen. — Die ein durch Terpentin gereiztes Gewebe infiltrirenden Zellen übergehen langsam in polynucleäre. Aus diesem Grunde enthält junger Terpentineiter fast nur mononucleäre Zellen. Zur Bildung von vielkernigen Zellen in grösserer Anzahl kommt es darin erst nach mehreren Tagen, wenn die den schon flüssigen Eiter bildenden Eiterkörperchen aus den Gewebselementen keinen Nährstoff mehr bekommen können. Ein solcher Umwandlungsprocess der mononucleären Zellen in polynucleäre geht unter solchen Umständen ziemlich langsam vor sich, so dass ein Uebergewicht der letzteren erst 8 Tage nach Einführung dieses Erregers in das Gewebe erreicht wird. — Bei Einwirkung anderer Eitererreger sind die in das irritirte Gewebe einwandernden Zellen ebenfalls mononucleär, allein sie gehen zum grössten Theil schon in den Wandungen des im Entstehen begriffenen Abscesses, und zwar in den der schädlichen Noxe am meisten ausgesetzten Theilen, in polynucleäre über. Unter dem Mikroskop erscheinen als solche diejenigen Gewebspartien, die unmittelbar an die Abscesshöhle stossen. Diese Ueberzeugung gewann ich durch die mikroskopische Untersuchung der Wandungen von Crotonöl-, Kreolin- und Höllensteinabscessen. Auf Grund dieser in den Zellen stattfindenden Umwandlung enthält Eiter dieses Ursprungs sogar schon 2—3 Tage nach Einführung des irritirenden Agens in das Gewebe zahlreiche polynucleäre Zellen neben einer noch sehr ansehnlichen Menge mononucleärer. Werden aber Abscesse dieser Art erst 1—2 Tage nach ihrer durch Palpation controlirbaren Reifung eröffnet, so enthalten fast alle Leukocyten eines solchen Eiters mehrere Kerne. Hierfür giebt es nur eine Er-

klärung, nämlich: dass auch die mononucleären Leukocyten, aus denen der Eiter anfänglich bestand, schon im Eiter selbst in polynucleäre übergegangen sind. Eine andere Vermehrungsquelle der Zahl der vielkernigen Zellen im fertigen Eiter ist undenkbar; überdies wird diese Voraussetzung durch den Umstand, dass gleichzeitig mit der Vermehrung der Zahl der polynucleären Zellen im Eiter die Zahl der mononucleären in beständiger Abnahme begriffen ist, und durch die Uebergangsformen der Kerne von einzelnen plumpen zu zahlreichen schönen zur Gewissheit. Um Wiederholungen zu vermeiden, verweise ich den Leser auf die Beschreibung des durch Höllenstein, Kreolin und Crotonöl entstandenen Eiters, die den besten Beleg für die Richtigkeit des soeben Angeführten bildet. Hier möchte ich nur noch erwähnen, dass das raschere oder langsamere Uebergehen der mononucleären Zellen in polynucleäre in den Abscesswänden und im Eiter verschiedenen Ursprungs sich ohne Mühe und aufs einfachste durch die stärkere oder schwächere Wirkung der verschiedenen chemischen Substanzen auf die Gewebselemente im Allgemeinen, folglich auch auf die Leukocyten, erklären lässt. Je zerstörender die Wirkung irgend eines Eitererregers auf die Gewebselemente ist, desto rascher vollzieht sich im schon gebildeten Eiter die Umwandlung der mononucleären Zellen in polynucleäre. So führt z. B. Kreolin sehr rasch zur Zerstörung und Auflösung des Gewebes. Infolge dessen gehen anfänglich noch zahlreiche, soeben erst an die Irritationsstelle gelangte, folglich mononucleäre Leukocyten in diesen frisch entstandenen Eiter über; bleibt jedoch der schon reifere Abscess noch einen Tag uneröffnet, so verwandeln sich im Laufe dieser Zeit die mononucleären Leukocyten fast ausnahmslos in polynucleäre. Analoge Beobachtungen liefern uns auch die durch Crotonöl u. s. w. hervorgerufenen Abscesse.

Im Eiter parasitären Ursprungs spielen sich auch ähnliche Erscheinungen ab. Auch hier zeigt die Untersuchung des den Abscess umgebenden Gewebes in gewisser Entfernung von der Abscesshöhle, wo keine Mikroorganismen und keine miliaren nekrotischen Herde mehr vorhanden sind, eine Infiltration fast mit mononucleären Zellen allein. Der Uebergang derselben in polynucleäre vollzieht sich immer in den kleinen nekrotischen Herden selbst, die unter Einfluss der Mikroorganismen entstanden sind, und in der nächsten Umgebung dieser Herde. Da die Mikroorganismen viele nekrotische Herde dieser Art bilden, so kann man unter dem Mikroskop zahlreiche Stellen mit polynucleären Zellen finden. Eigentlich sind dies fast reife mikroskopisch kleine Abscesse, durch deren Zusammenfliessen später ein

grösserer Abscess entstehen soll. Aus leicht begreiflichen Gründen kann in solchem Eiter keine scharfe Grenze zwischen einem nekrotischen Herde und einer Reactionsinfiltrationszone gezogen werden; deshalb ist es auch manchmal schwer zu bestimmen, warum an einer bestimmten Stelle die Leukocyten schon vielkernig, während sie in der Umgebung noch einkernig sind. Diese Erscheinung lässt sich dadurch erklären, dass im ersten Falle die Producte der Mikroorganismen auf sie einwirken, die bisweilen bei zweckmässiger Färbung leicht zu entdecken sind. Unter den gewöhnlichen Umständen wird ein Abscess parasitärer Natur selten vor dem 5.—8. Tage nach erfolgter Infection des Gewebes geöffnet, d. h. bevor die unzähligen mikroskopisch kleinen Abscesse ineinander fliessen. Hieraus erklärt es sich, weshalb wir bei der Untersuchung schon fertigen Eiters immer fast ausschliesslich polynucleäre Leukocyten darin finden. Wenn es möglich wäre, die trübe Flüssigkeit der Gewebsschnittfläche 1—2, vielleicht auch 3 Tage nach der Infection zu untersuchen, so würden wir gewiss mononucleäre Zellen in Mehrzahl vorfinden. Wir schliessen hierauf aus dem oben angeführten mikroskopischen Bilde der Abscesswandungen und aus der Analogie mit Abscessen chemischen Ursprungs. Auch ist mir ein Fall von Lemière (l. c.) bekannt, in dem der Verfasser bei Osteomyelitis den Eiter 2 Tage nach Auftreten der ersten Symptome untersuchte und fast nur mononucleäre Zellen darin vorfand. Auf Grund der oben dargelegten Thatsachen war dies vorauszusehen.

Die mehrkernigen Zellen, aus denen gewöhnlich jeder Eiter besteht, sind also an der Irritationsstelle oder im Eiter selbst aus mononucleären Zellen entstanden, welche die ursprünglich irritirte Stelle infiltrirten. A priori kann man solche Vermehrung der Zahl der Kerne nur auf zweierlei Art erklären: wir haben es entweder mit einer Vermehrung oder mit einem Zerfallen der mononucleären Zellen zu thun. Ich kann zwar die Möglichkeit einer Vermehrung für einen gewissen, sehr unbedeutenden Theil der mononucleären Zellen im Eiter nicht ganz ausschliessen, die Mehrzahl dieser Veränderungen kommt aber auf Rechnung des Kernzerfalls. Allerdings entwickeln sich hierbei aus einzelnen, grossen, runden, formlosen, sich schwach färbenden Kernen zahlreichere, kleinere, oft verschiedenartig gekrümmte, sich gut färbende, elegante Kerne, allein dies widerspricht unserer oben angeführten Behauptung nicht im geringsten. Beim Zerfall der Kerne können ihre einzelnen Bestandtheile an Umfang zunehmen (Arnold)[1]; hierbei kann die Uebergruppirung

1) Ueber Theilungsvorgänge der Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv f. mikroskop. Anatomie. 1887. Bd. XXX. S. 205—311.

des Chromatins in ganz verschiedener Weise vor sich gehen. In der That muss eine solche Uebergruppirung zweifellos stattfinden, denn es ist bekannt, dass die Chromatinmenge in den verschiedenen Lebensstadien der Kerne variirt. Hierdurch erklärt sich dann die oft vorkommende intensivere Färbung der Kerne in den polynucleären Eiterzellen, obgleich die ersteren aus einem, sich schwächer färbenden Kerne einer mononucleären Zelle entstanden sind.

Ausser der Zunahme der Kernzahl treten in den Eiterzellen noch andere Metamorphosen auf. Vor allen Dingen wächst das Protoplasma an, und es bilden sich darin Granulationen. Im gewöhnlichen (menschlichen) Eiter parasitären Ursprungs tritt diese Metamorphose des Protoplasmas sehr deutlich hervor, so dass wir in den Eiterzellen reichliches, meistens rundes Protoplasma vorfinden, welches fast ganz mit Granulationen besäet ist; mit Ehrlich's und Biondi's Mischung färben letztere sich violett, folglich sind es neutrophile Granulationen. Der gewöhnlich auf diese Weise untersuchte Eiter parasitären Ursprungs besteht vorwiegend aus neutrophilen Zellen, worauf seiner Zeit schon Ehrlich[1]) aufmerksam gemacht hat. Natürlich findet man auch in diesem Eiter spärliche mononucleäre Zellen, da ja, wie bekannt, nie alle Zellen ohne Ausnahme zu gleicher Zeit besagte Veränderungen erfahren: die zuletzt eingewanderten Zellen können stets in noch unverändertem Zustand, d. h. als mononucleäre Zellen, in den Eiter gelangen.

Ich will jedoch hiermit die Möglichkeit, dass nicht auch noch andere Leukocytenarten im Eiter vorkommen könnten, durchaus nicht ganz in Abrede gestellt haben. Ich selbst habe im Trippereiter wie auch in dem aus einem Hautabscess stammenden Eiter eosinophile Zellen gesehen. Jedenfalls bildeten sie einen nur unbedeutenden Theil der Gesammtmenge von Eiterzellen. Der Ursprung und die Entstehungsart derselben ist jedoch für mich noch unaufgeklärt. Ihre Anwesenheit im Eiter könnte man auf zweierlei Art erklären: entweder beeinflussen die localen anatomischen Verhältnisse die früher eingewanderten Leukocyten in der Weise, dass darin eosinophile Zellen entstehen, oder vielleicht wandern an derartigen Stellen die eosinophilen Zellen schon als solche ein. Ich selbst neige mehr zur ersten Hypothese, zu deren Gunsten die Analogie mit den bei der Untersuchung anderen Eiters erhaltenen Daten sprechen. In den gewöhnlichen Fällen von Eiterung wandern nämlich aus den Gefässen

1) Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen Leukocyten. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891. S. 50 oder Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I. Heft 3.

mononucleäre Zellen aus, nur mit einer gewissen Beimischung von polynucleären. Gewöhnlich ist die Zahl der letzteren im Verhältniss zu der Gesammtzahl der Wanderzellen sehr unbedeutend, allein das Vorhandensein derselben kann aus leicht begreiflichen Ursachen nicht abgeleugnet werden: sie müssen vorhanden sein und sind es auch. Es kann nun in einzelnen Fällen — vielleicht im Zusammenhang mit örtlichen anatomischen Verhältnissen — eine Beimischung nicht neutrophiler, sondern eosinophiler Zellen stattfinden. — Kaninchenblut enthält, wie bekannt, ausser granulationslosen nur eosinophile Zellen. Dementsprechend können als Beimischung zu den das Gewebe infiltrirenden mononucleären Zellen nur eosinophile Zellen in geringer Anzahl auftreten. Unsere Untersuchungen am Subcutangewebe bei Kaninchen, nach vorhergehender Irritation durch Crotonöl, Höllenstein und Kreolin haben die Richtigkeit dieser Hypothese zur Genüge bewiesen. Ich konnte mich wiederholt davon überzeugen, dass die eitererregenden Substanzen nur eine Auswanderung von mononucleären Zellen, unter denen die eosinophilen sehr spärlich vertreten sind und kaum einen Bruchtheil eines Procentes der Gesammtzahl der Leukocyten bilden, nach dem irritirten Bindegewebe hervorrufen. Würden im Gegentheil irgend welche andere Leukocyten ausser den mononucleären mit ihnen zugleich in das irritirte Kaninchengewebe einwandern, so könnten dies nur eosinophile Zellen sein. In diesem Falle aber wäre das entzündliche irritirte Gewebe bereits vom ersten Augenblicke an mit einer unzähligen Menge derselben besäet gewesen, die dem Forscher unmöglich entgangen wären. Da dies aber nicht stattfindet, so gewinnt dieses Factum eine allgemeinere Bedeutung für uns. Es geht nämlich daraus hervor, dass im Allgemeinen die zuerst nach entzündlich irritirten Stellen auswandernden Zellen die mononucleären Leukocyten sind, während die neutrophilen Zellen bei Menschen und Hunden und die ihnen entsprechenden eosinophilen bei Kaninchen nur eine ganz unbedeutende, gleichsam zufällige Beimischung zu den das Gewebe infiltrirenden mononucleären Zellen bilden.

Im reifen Menschen- und Hundeeiter sind, wie wir wissen, die neutrophilen Zellen bei weitem zahlreicher als die mononucleären. Es wäre nun anzunehmen, reifer Kanincheneiter müsse nun auch eosinophile Zellen in überwiegender Mehrzahl enthalten. Die Erfahrung lehrt aber, dass dem nicht so ist. Kanincheneiter ist, wenn er mikroskopisch untersucht wird, gewöhnlich schon alt. Es lassen sich also darin nicht einmal die spärlichen eosinophilen Zellen nachweisen, die aus dem primär infiltrirten Gewebe hineingedrungen waren. Augenscheinlich zerfallen diese zarten Gebilde im Eiter, ehe letzterer

zur Untersuchung kommt. Möglicherweise können ausser diesen wenig zahlreichen eosinophilen Zellen des irritirten Gewebes auch im Eiter selbst neue eosinophile Zellen während der Kernfragmentation entstanden und späterhin wieder im Eiter in Zerfall übergegangen sein, ehe es zur mikroskopischen Untersuchung kam. Ich glaube jedoch, es wäre nicht möglich, Beweise finden zu können.

Wie bereits oben gesagt, bilden die neutrophilen Zellen die Mehrzahl der den gewöhnlichen Eiter parasitären Ursprungs bildenden Leukocyten. Sie sind noch gut darin erhalten, wenn der Eiter frisch ist. Dauert aber die Eiterung länger und befindet sich der Eiter längere Zeit an der betreffenden Stelle, so sind die neutrophilen Granulationen in vielen Zellen verwischt oder sogar ganz daraus verschwunden. Die entsprechenden Protoplasmaabschnitte nehmen gleichfalls oft keine Färbung an. Dann erhalten wir in den Zellen scheinbare Vacuolen. Gleichzeitig treten in den Kernen regressive Metamorphosen auf; es zeigen sich auch die Chromatinkügelchen, deren Anwesenheit an und für sich ein Kennzeichen der in den Zellen vorgehenden regressiven Metamorphosen sind, nämlich der Nekrotisation, deren Product sie sind. Im gewöhnlichen parasitären Eiter treten diese Merkmale des Zerfalls der Eiterbestandtheile ziemlich spät zu Tage — in unseren Fällen ungefähr im zweiten Monat. Zweifellos kann dies aber zuweilen auch weit früher eintreten. So sah ich z. B. in Eiter, der durch den Typhusbacillus in einem durch Crotonöl (1 : 400) irritirten Gewebe hervorgerufen worden war, schon nach 15 Tagen Beweise des Zellzerfalls. Diese Thatsache ist leicht zu erklären. Wenn die im gegebenen Eiter angesammelten Zellen keinerlei anderen schädlichen Einflüssen ausgesetzt sind, als dem Mangel an Nährstoff seitens des Organismus, so können sie verhältnissmässig länger weiterem Zerfall entgehen. Anders verhält es sich, wenn ausser jenem ungünstigen Momente noch irgend ein anderer direct schädlicher Umstand in Wirksamkeit tritt, z. B. ein sehr virulenter Mikroorganismus, Eiweiss rasch zersetzende Mikroorganismen (z. B. die Fäulnisserreger) oder eine chemische Substanz, die schon primär Eiterung verursacht hat und ein Theil deren auch späterhin noch im Serum des auf diese Weise hervorgerufenen Exsudates zurückbleibt. Alsdann gehen die regressiven Metamorphosen in den Zellen rascher vor sich. Bis zu einem gewissen Grade zeigte dies sich schon in dem von mir untersuchten alten Hautabscesse bei Rotz. In dem darin enthaltenen Eiter waren weit mehr Chromatinkügelchen vorhanden, als in gleich altem Eiter anderen Ursprungs. Noch deutlicher trat dies bei Gelegenheit der Untersuchung eines

Abscesses hervor, der sich im Laufe von 15 Tagen nach vorausgegangener Irritation des Gewebes mit Crotonöl durch Einwirkung des Typhusbacillus gebildet hatte: der Eiter enthielt Chromatinkügelchen in ziemlich grosser Anzahl, obgleich er noch relativ jung war. Augenscheinlich hatten also die an Ort und Stelle zurückgebliebenen Crotonöltröpfchen die Zerstörung der morphologischen Theile dieses Eiters durch die Mikroorganismen beschleunigt.

Am besten jedoch lässt sich diese Erscheinung im Eiter rein chemischen Ursprungs verfolgen. Eiter dieser Art trägt immer die Beweise des darin stattfindenden Zerfalls der Zellen an sich. In den oben angeführten Beschreibungen der Bestandtheile verschiedenen Eiters finden wir die in den Zellen des letzteren stattfindenden Metamorphosen erwähnt. Wir haben also gesehen, dass z. B. ganz frischer Quecksilber- oder Kreolineiter oft Zellen mit sehr zerstörtem, wenig Granulationen aufweisenden Protoplasma wie auch zahlreiche Chromatinkügelchen enthielt. Die Spärlichkeit der Granulationen lässt sich dadurch erklären, dass wir ja mit Hundeeiter zu thun hatten [1]), und dass dieselben der zerstörenden Wirkung des im Serum des Eiters befindlichen Ueberrestes des chemischen Reizmittels, durch welches letzterer ursprünglich hervorgerufen worden, erlegen sind. Dass aber diese Substanz noch im Serum des schon fertigen Eiters vorhanden ist, unterliegt keinem Zweifel, denn der Terpentineiter riecht nach Terpentin, Kreolineiter nach Kreolin. Wenn infolge der sich in den Zellen abspielenden Metamorphosen die mononucleären Zellen sich in polynucleäre, neutrophile Granulationen enthaltende verwandeln, müssen letztere, als die am meisten zarten Producte der Zelle, zuerst zerfallen. Deshalb finden wir auch im Quecksilbereiter zahlreiche polynucleäre Zellen, die gar keine oder doch fast gar keine Granulationen in sich bergen. Je verheerender ein Eitererreger auf die Gewebselemente einwirkt, desto rascher werden die neutrophilen Granulationen dadurch zerstört, desto weniger derselben werden schon nach wenigen Tagen in dem auf diese Weise erhaltenen Eiter vorhanden sein. Ich will hier nur das Kreolin nennen, das unter allen mir bekannten pyogenen Mitteln am raschesten zur Eiterung führt. Im Kreolineiter enthält schon am 3. Tage die Mehrzahl der darin vorkommenden Leukocyten mehr als einen Kern. Allein die Granulationen sind bei einem sehr bedeutenden Theile derselben verwischt oder fast nicht mehr zu erkennen. Dasselbe lässt sich — mutatis mutandis — auch vom Eiter anderen Ursprungs sagen.

1) Wie bekannt, findet man bei Hunden nur spärlich die neutrophilen Granulationen vor.

Diese Thatsache ist von grosser Tragweite. Der Zusammenhang zwischen der raschen Umwandlung der mononucleären Zellen in polynucleäre und dem Verschwinden der Granulationen in letzteren beweist unter anderen, dass diese Vorgänge durch ein Agens gleicher Natur veranlasst werden. Da aber der zweite derselben unzweifelhaft ein Symptom des beginnenden Zellzerfalls ist, so ergiebt sich hieraus, dass auch der erste, d. h. das Anwachsen der Kernzahl in den Eiterzellen, in demselben Sinne aufzufassen ist. — Zu Gunsten dieser Auffassung der Kernzahlvermehrung in den Eiterzellen sprechen auch noch andere Facta, und zwar andere, den Zerfall der Zellen im Eiter chemischen Ursprungs bekräftigende Beweise. Ich meine den raschen Zerfall des Protoplasma im Quecksilber-, Crotonöl-, Kreolin- und Höllensteineiter, wie auch das rasche Auftreten der Chromatinkügelchen darin. Durch Zusammenstellung der Eiterungsfälle verschiedenen Ursprungs bin ich zu dem Schlusse gekommen, dass die Destruction der Kerne mit Auftreten immer zahlreicherer Chromatinkügelchen wie auch der Protoplasmazerfall mit Verlust der normalen Form und allmählichem Verschwinden der Granulationen um so rascher vor sich geht, je rascher sich (sei es im Eiter oder im Gewebe selbst) der Uebergang der mononucleären Zellen in polynucleäre vollzieht. Auf Grund dessen halte ich diese 4 Vorgänge für gleichbedeutend in biologischer Hinsicht, d. h. betrachte sie als Beweis des Zerfalls der Zellelemente in dem schon gebildeten Eiter.

Dieser Zerfall muss, wie gesagt, am raschesten im Eiter chemischen Ursprungs stattfinden, da sein Serum Bestandtheile enthält, die schädlich auf die Zellen einwirken. Deshalb finden wir auch im genannten Eiter die grösste Anzahl von Leukocyten mit zerfallendem Protoplasma, wie auch die meisten Chromatinkügelchen. Die abweichenden Bilder, die wir bei der Untersuchung von Eiter verschiedenen Ursprungs erhalten, lassen sich dadurch erklären, dass der durch verschiedene chemische Agentien hervorgerufene Eiter nach ihrer längeren oder kürzeren Wirkung auf das Gewebe untersucht werden, und dass die einzelnen eitererregenden Mittel das Gewebe, resp. die Zellen nicht gleich schnell zerstören. Kreolin z. B. wirkt in sehr kurzer Zeit eitererregend, d. h. zieht die Leukocyten intensiv an und löst die Gewebselemente sehr rasch auf. Aus diesem Grunde müssen durch Kreolin hervorgebrachte Abscesse sehr bald eröffnet werden, wodurch uns die Möglichkeit genommen wird festzustellen, wie rasch die weiteren Metamorphosen in den Leukocyten dieses Eiters sich ausgebildet haben würden, wenn diese länger im Organismus geblieben wären. Wir müssen uns mit den Veränderungen begnügen,

die 3 Tage nach der Einführung des Kreolins in das Gewebe festzustellen sind. Es erweist sich hierbei, dass die regressiven Metamorphosen in den Zellen, d. h. der Uebergang der mononucleären Zellen in polynucleäre, der Zerfall des Protoplasmas darin und das Verschwinden der Granulationen daraus wie auch das Auftreten der Chromatinkügelchen in derartigem Eiter rasch von statten geht, bedeutend rascher, als in jedem anderen Eiter, was a priori zu erwarten stand. Wie bekannt, erfolgt die Umgestaltung der mononucleären Zellen in polynucleäre bei Quecksilbereiterung am raschesten. Ebenfalls durch Quecksilber wird auch das Auftreten der Chromatinkügelchen in den Leukocyten am meisten beschleunigt. Da aber die zur Bildung eines grossen Abscesses erforderliche Auflösung des Gewebes in grösserer Ausdehnung unter der Wirkung des Quecksilbers verhältnissmässig langsam zu Stande kommt, so können solche Abscesse längere Zeit nicht geöffnet werden. Werden systematisch immer ältere Quecksilberabscesse eröffnet, so lässt sich dabei die allmähliche, immer weiter vorschreitende Entwicklung der regressiven Metamorphosen in den Eiterzellen verfolgen. Man kann sich dabei durch den Augenschein überzeugen, dass dieser Eiter spärlichere gut erhaltene neutrophile Zellen und desto mehr sich intensiv färbende und gut erhaltene Chromatinkügelchen besitzt, je älter er ist. Letztere sind im Quecksilbereiter in unzähliger Menge vertreten.

Schon aus diesem Grunde neigte ich vom ersten Augenblick an der Meinung zu, dass die Chromatinkügelchen durchaus nicht zu den leicht zerfallenden Gebilden gehören. Durch die Untersuchung des Kanincheneiters wurde ich noch mehr in dieser Ansicht bestärkt. Es ist bekannt, dass die Leukocyten bei den Kaninchen sehr zart sind und bald zerfallen. Es erwies sich nun, dass der 3—4—5 Wochen nach Einführung verschiedener pyogener Mittel mikroskopisch untersuchte Kanincheneiter fast gar keine auch nur annähernd gut erhaltenen Leukocyten aufwies, während die Mehrzahl der Präparate zahlreiche Chromatinkügelchen enthält. Sie gehen also selbst dann nicht zu Grunde, wenn von den übrigen morphologischen Gebilden kaum noch eine Spur zu gewahren ist. Am beweisendsten für mich waren aber in dieser Hinsicht die Präparate aus altem (6—7 Monate) Eiter aus der Highmor'schen Höhle. In diesem Eiter war buchstäblich keine Spur mehr von Zellen wahrzunehmen, während er ziemlich zahlreiche kleine Chromatinkügelchen enthielt. Weitere Untersuchungen an Eiter verschiedenen Ursprungs werden wahrscheinlich eine gewisse Anzahl von Chromatinkügelchen auch dort zeigen, wo früher alle Körnchen ohne nähere Untersuchung des Eiters auf un-

gefärbten Präparaten als kleinkörniger Detritus bezeichnet wurde. Zweifellos ist Letzterer das Endresultat jeglicher Veränderungen in den Gewebselementen im Allgemeinen. Deshalb kann es, glaube ich, uns nicht ganz gleichgültig sein, in jedem einzelnen Falle zu bestimmen, ob wir es schon mit kleinkörnigem Detritus oder noch mit Chromatinkügelchen zu thun haben. Jedenfalls glaube ich schon auf Grund meiner bisherigen Forschungen annehmen zu dürfen, dass vor Eintritt des sogenannten kleinkörnigen Detritus die grösseren Chromatinkügelchen in immer kleinere zerfallen, so dass das reichliche oder fast ausschliessliche Vorhandensein kleiner Chromatinkügelchen — ceteris paribus — dafür spricht, dass der betreffende Eiter älter ist als ein anderer, in dem die Chromatinkügelchen grösser, ungetheilt sind. Bei eingehenderen systematischen Untersuchungen chronischer Eiterungen können sie sogar eine gewisse diagnostische Bedeutung für sich beanspruchen. Genauere Daten hierüber fehlen mir noch augenblicklich. Ich glaube jedoch, dass die Anwesenheit einer grösseren Anzahl Chromatinkügelchen neben kleinkörnigem Detritus in unbedeutender Menge dafür sprechen müsste, dass der eitrige Process nicht über 2 Monate dauere. Reichlicherer kleinkörniger Detritus dagegen, das Fehlen der morphologischen Bestandtheile und spärliche Chromatinkügelchen scheinen dafür zu sprechen, dass die Eiterung seit 4 oder sogar mehr Monaten bestehe. Uebrigens sind das fast willkürliche Zahlen: man müsste in dieser Hinsicht erst eine specielle Erfahrung erlangen; ausserdem müsste man, um derartige Schlüsse daraus ziehen zu können, das Wesen des muthmaasslichen Eitererregers mit ins Auge fassen. Diese Frage ist also offen.

Ziehen wir nun die Summe meiner Untersuchungsresultate, so kommen wir zu folgenden Schlüssen.

1. Jede Eiterung beginnt damit, dass sich an der Irritationsstelle mononucleäre Zellen ansammeln. Diese gehen theils in den Gewebsterritorien, die dem schädlichen Einflusse der betreffenden Noxe am meisten ausgesetzt sind, theils schon im Eiter selbst in polynucleäre Zellen über. Aus diesem Grunde enthält jeder Eiter in den Anfangsstadien seiner Entwicklung mononucleäre Zellen in Mehrzahl oder wenigstens in bedeutender Anzahl, später aber fast ausnahmslos polynucleäre. Ein derartiges Uebergehen der einen Zellen in die anderen vollzieht sich rasch, im Laufe weniger Tage, ist aber — ceteris paribus — um so beschleunigter, je stärker der betreffende Eitererreger auf die Leukocyten einwirkt.

2. Ausser der Vermehrung der Kernzahl bemerkt man in den Eiterzellen auch eine Zunahme des Protoplasmas wie auch ein ge-

wisses Product des letzteren, das sich in der Mehrzahl der Fälle als neutrophile und nur selten als eosinophile Granulationen erweist. Letzterer Umstand müsste näher untersucht werden.

3. Die weiteren Metamorphosen in den Eiterkörperchen bestehen in dem allmählichen Verschwinden der Granulationen und dem Zerfall des Kernes und des Protoplasmas. Als Resultat der Zerstörung des ersteren treten im alten Eiter die Chromatinkügelchen auf.

4. Obige Metamorphosen kommen im Eiter parasitären Ursprungs binnen einiger oder mehrerer Wochen zu Stande, im chemischen Eiter dagegen weit rascher. Eine Erklärung dafür giebt uns der Umstand, dass der Eiter chemischen Ursprungs in Serum noch chemische Verbindungen in ziemlich beträchtlicher Menge enthält, die die Gewebselemente direct zerstören. Von den mir bekannten Mitteln haben die stärkste Wirkung auf das Gewebe Quecksilber, Kreolin und Höllenstein; deshalb enthält der durch sie hervorgebrachte Eiter die grösste Anzahl von Chromatinkügelchen und weist die meisten Kennzeichen des Protoplasmazerfalls auf.

Warschau, 30. Januar 1895.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I.)

Abb. 1—4 sind bei 750facher Vergrösserung ausgeführt. Zeiss' apochromat. Oelimmersion. Ap. 2. Comp. Oc. 6. Tubuslänge 160 mm. Sie stellen einzelne Eiterzellengruppen aus Quecksilbereiter dar, 6 Tage nach subcutaner Einführung des Eitererregers untersucht. Färbung mit Biondi'scher Mischung.

a) Polynucleäre Zellen mit erhaltenen neutrophilen Granulationen.

b) Eine Zelle mit einem Kerne, mit formlosem Protoplasma und spärlichen neutrophilen Granulationen.

c) Zellen mit verminderter Anzahl von neutrophilen Granulationen und mit Chromatinkügelchen.

d) Zellen mit neutrophilen Granulationen in verschiedener Anzahl wie auch mit Chromatinkügelchen, neben den sich schwach färbenden einzelnen oder zahlreicheren Kernen.

e) Zellen mit sich schwach färbendem, granulationsfreiem Protoplasma und mit Chromatinkügelchen in verschiedener Anzahl.

f) Zellen mit schwach gefärbtem Protoplasma ohne Granulationen wie auch mit Chromatinkügelchen neben schwach gefärbten Kernen in wechselnder Anzahl.

g) Chromatinkügelchen, umgeben von einem kaum sichtbaren Protoplasmasaum.

Abb. 5 u. 6; 250fache Vergrösserung. Zeiss' Apochr. 8. Oc. 8. Färbung nach Van Gieson'scher Methode. Abb. 5 zeigt einen Theil eines Gesichtsfeldes aus Hundeeiter, 6 Tage nach Einwirkung des Quecksilbers auf das Gewebe. Abb. 6, Terpentinhundeeiter nach 6tägiger Einwirkung des Eitererregers. Auf Abb. 5 erblickt man verschiedene normale polynucleäre wie auch viele Zellen mit Chromatinkügelchen von verschiedener Grösse und Gruppirung; auf Abb. 6 das quantitative Verhältniss zwischen mono- und polynucleären Zellen in 6 Tage altem Terpentineiter wie auch 2 Zellen mit Chromatinkügelchen.

III.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder
in Heidelberg.

Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselproduct des Theobromin und Coffeïn.

Von

Dr. St. Bondzyński und Dr. R. Gottlieb.

Die Erkenntniss von der nahen chemischen Verwandtschaft der Körper der Xanthinreihe unter einander, besonders aber des Xanthins und Hypoxanthins zur Harnsäure hat für die physiologische Chemie durch die Beziehungen zur Frage der Harnsäurebildung ganz besonderes Interesse erlangt. Eine Reihe sowohl synthetisch-chemischer als physiologischer Untersuchungen wurden hierdurch angeregt, welche das Ziel verfolgten, einen directen Beweis für den Uebergang der Xanthinkörper in Harnsäure zu erbringen und so die Entstehung der Harnsäure im Organismus aufzuklären. Während die synthetische Chemie durch die Ueberführung von Dimethylharnsäure in Theophyllin von Emil Fischer und Ach[1]) diesem Ziele in neuester Zeit sehr nahe gekommen ist, haben die physiologischen Versuche bisher keineswegs einen sicheren Beweis für die Vermuthung erbracht, dass auch im Organismus der Säugethiere Harnsäure aus Xanthinkörpern entstehe. Zwar ist es Horbaczewski[2]) gelungen, ausserhalb des Organismus aus den Nucleïnen der Milzzellen Harnsäure zu erhalten, die Versuche im lebenden Thierkörper selbst haben aber keineswegs eindeutige Resultate ergeben (Stadthagen[3]), Gumlich[4]), Horbaczewski (l. c.), Richter[5]). Vielmehr scheint aus diesen Untersuchungen hervorzugehen, dass die Xanthinkörper dem Organismus

1) Berichte d. kgl. Akademie zu Berlin 1895.
2) Monatshefte für Chemie. Bd. X. S. 624.
3) Virchow's Archiv. Bd. CIX. S. 390.
4) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XVIII. S. 508.
5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVII. S. 290.

einverleibt leicht weiter, vielleicht bis zu den nächsten Vorstufen des Harnstoffs zerstört werden.

Diese Gesichtspunkte haben uns die Anregung gegeben das Verhalten der Homologen des Xanthins, des Theobromins und Coffeïns im Organismus einer näheren Untersuchung zu unterziehen. Doch haben die Versuche zu einem völlig unerwarteten Resultate geführt.

Unsere Versuche knüpften an die im hiesigen Institute von Herrn Cand. med. E. Rost[1]) ausgeführte Untersuchung über die Ausscheidung von Coffeïn und Theobromin aus dem Organismus an. Diese mit verlässlichen Methoden ausgeführten quantitativen Bestimmungen der beiden Xanthinderivate im Harn hatten ergeben, dass ein bedeutend grösserer Antheil von Coffeïn und Theobromin der Zerstörung im Organismus entgeht und unverändert im Harn wieder erscheint, als man nach früheren Untersuchungen allgemein angenommen hatte. Auch in Bezug auf die vorhandene Literatur über die Ausscheidung der beiden Substanzen und die spärlichen, hauptsächlich negativen Angaben über die Form, in der sie nach ihrer Zerstörung den Organismus verlassen, dürfen wir auf die nachfolgende Abhandlung von E. Rost hinweisen.

Zur Darstellung des Umwandlungsproductes des Theobromins führten wir zwei Versuchsreihen an Kaninchen und eine am Hunde aus.

Versuch A. 3 Kaninchen erhielten mittelst Schlundsonde innerhalb 13 Tagen im Ganzen **27** g Theobromin anfangs in täglichen Gaben von 0,5 g, später von 1 g in Emulsion mit etwas Gummi arabicum. Die während des Versuches gelieferte Harnmenge betrug 11,500 ccm.

Versuch B. In einer zweiten Fütterungsperiode wurden in gleicher Weise **52 g** Theobromin in 19 Tagen an 4 Kaninchen verfüttert. Die Harnmenge betrug 16 Liter.

Versuch C. Endlich wurden einem grossen Hunde innerhalb 9 Tagen **24 g** Theobromin mit Fleisch gegeben und die während der Versuchszeit gelassene Harnmenge von 6355 ccm in Verarbeitung genommen.

Während die einmalige Gabe von 1 g Theobromin von Kaninchen mittlerer Grösse nicht ohne Weiteres vertragen wird, trat nach einigen Tagen bei Gaben von 0,5 g so weit Gewöhnung an das Theobromin ein, dass die tägliche Gabe nun auf 1 g gesteigert werden konnte, ohne dass eine acute Vergiftung eintrat. Oefters gingen die Thiere aber dennoch nach längerer Versuchsperiode unter Abnahme der Fresslust und chronischer Abmagerung zu Grunde.

Das verfütterte Präparat von Theobromin wurde vorher durch

1) Ueber die Ausscheidung des Coffeïns und Theobromins aus dem Thierkörper. Von der medicinischen Facultät Heidelberg 1894 gekrönte Preisschrift.

Stickstoffbestimmung auf seine Reinheit geprüft; die Bestimmung ergab 31,28 Proc. statt des berechneten 31,11 Proc. N.

Die in den drei Versuchsreihen erhaltenen Harnmengen wurden in der gleichen Weise aber getrennt verarbeitet. Die Untersuchungsmethode bestand in der Fällung des Harns mit Phosphorwolframsäure, Zersetzung des gut ausgewaschenen Niederschlages mit Barythydrat und Ausfällung des Barytüberschusses mit Kohlensäure. Die barytfreie wässrige Lösung wurde dann auf dem Wasserbade zur Trockne abgedampft. Sie gab einen braunen, hygroskopischen, in Wasser leicht löslichen Rückstand. Derselbe wurde mit wenig Wasser gelöst und dabei von einer geringen Trübung (Baryumcarbonat) abfiltrirt. Eine kleine Probe der erhaltenen Lösung mit viel Ammoniak versetzt gab eine reichliche Fällung mit Silbernitrat, eine andere Probe einen reichlichen Niederschlag der Kupferoxydulverbindung. Da die beiden Reactionen dem Theobromin nicht zukommen, so lag unzweifelhaft ein vom Theobromin verschiedener Körper vor.

Auf die bekannte Fällbarkeit der Xanthinkörper als Kupferoxydulverbindungen hat neuerdings E. Drechsel[1]) aufmerksam gemacht und eine sehr sorgfältige Untersuchung der meisten Körper dieser Reihe durch Balke[2]) veranlasst. Da nach der Beobachtung von P. Balke Theobromin mit Kupferoxydulverbindungen nicht gefällt wird, so war damit die Möglichkeit der Trennung des Umwandlungsproductes von unverändertem Theobromin gegeben.

Zu der wässrigen noch warmen Lösung wurde eine Lösung von Kupfersulfat und Natriumbisulfit nach einem von M. Krüger[3]) in letzter Zeit ausgearbeiteten Verfahren so lange hinzugefügt, bis kein Niederschlag mehr ausfiel und die darüber stehende Flüssigkeit deutlich grün gefärbt war. Der Niederschlag war flockig, anfangs grünlich-weiss, später bräunlich. Nach 2—3 Stunden wurde derselbe filtrirt, ausgewaschen und mit einer nicht zu heissen Lösung von krystallisirtem Schwefelnatrium zerlegt. Das Filtrat vom Schwefelkupfer wurde mit Essigsäure angesäuert. Wenn die Lösung nicht zu verdünnt war, so fiel dadurch ein amorpher Niederschlag aus, der durch Kochen gelöst werden konnte. Die wässrige Lösung wurde weiter so lange erhitzt, bis aller Schwefelwasserstoff vertrieben war und endlich mit ammoniakalischer Lösung von Silbernitrat gefällt. Es fiel ein weisser, gelatinöser Niederschlag, welcher sich bald

1) Berichte der deutschen chem. Ges. Bd. XXV. S. 2454.
2) Journal f. prakt. Chemie. N. F. Bd. XLVII. S. 537.
3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XVIII. S. 351.

schwärzte [1]) ohne aber dabei eine merkliche Zersetzung zu erleiden, und sich auch gut filtriren und auswaschen liess.

Der Silberniederschlag wird dann in Wasser suspendirt und in der Hitze durch Salzsäure zerlegt. Beim allmählichen Zusatz von verdünnter Salzsäure ballen sich die leichten Flocken zusammen und, wenn nach einigem Erhitzen die Reaction der Lösung deutlich sauer bleibt, besteht der am Boden des Gefässes sich ansammelnde, schwere Niederschlag nur aus Chlorsilber. Nach dem Abfiltriren wurde das Chlorsilber noch einige Male mit Wasser ausgekocht, die Filtrate vereinigt und eingedampft.

Bei stärkerer Concentration bedeckte sich die Oberfläche der Flüssigkeit mit Krusten und Knollen, die aus strahlig zusammengesetzten Kugeln oder aus zu dichten Fächern vereinigten Nadeln bestanden. Das Gewicht der resultirenden, noch nicht gereinigten Substanz war im Versuch A etwa 3 g, in Versuch B 12 g, während aus dem Hundeharn nur 1,5 g des Rohpräparats erhalten wurden. Die Präparate A und B wurden auch weiterhin getrennt untersucht. In dem Präparate A wurden nach nochmaligem Umfällen mit Silbernitrat und einmaligem Umkrystallisiren die Analysen ausgeführt. Die aus Versuch B erhaltenen 12 g Substanz wurden zuerst der fractionirten Krystallisation unterworfen. Die erste Krystallfraction fiel aus etwa 1000 ccm Lösung, während die letzte aus etwa 1 g Substanz bestand und durch allmähliches Einengen der Mutterlauge bis auf etwa 80 ccm unter Trennung einiger Zwischenfractionen erhalten wurde. In der letzten Mutterlauge konnten nicht mehr als 0,1—0,2 g Substanz zurückgeblieben sein.

Elementaranalysen des Umwandlungsproductes.

Präparat aus Versuch A.

1. 0,2048 g Substanz ergaben 0,3286 g CO_2 und 0,0729 g H_2O entsprechend 43,71 Proc. C und 3,95 Proc. H.

2. 0,1554 g Substanz ergaben 43,8 ccm N bei 11,8° C. und 760 mm Barometerstand entsprechend 33,46 Proc. N.

3. 0,1751 g Substanz ergaben 0,4113 g Pt entsprechend 33,87 Proc. N (nach Will-Warrentrapp).

Präparat aus Versuch B.

Fraction a.

1. 0,2873 g Substanz ergaben 0,4612 g CO_2 und 0,1050 g H_2O entsprechend 43,66 Proc. C und 4,06 Proc. H.

---

1) Eher infolge von Abspaltung einer geringen Menge gebundenen Schwefels als durch eine Zersetzung des Silbersalzes.

2. 0,3262 g Substanz ergaben 0,5212 g CO_2 und 0,1206 g H_2O entsprechend 43,57 Proc. C und 4,10 Proc. H.

3. 0,2261 g Substanz gaben 0,5254 g Pt entsprechend 33,50 Proc. N (Will-Warrentrapp).

4. 0,2153 g Substanz gaben 0,5024 g Pt entsprechend 33,64 Proc. N (Will-Warrentrapp).

Fraction b.

1. 0,2698 g Substanz ergaben 0,4277 g CO_2 und 0,0950 g H_2O entsprechend 43,23 Proc. C und 3,89 Proc. H.

Fraction c.

1. 0,3023 g Substanz ergaben 0,4806 g CO_2 und 0,1078 g H_2O entsprechend 43,21 Proc. C und 3,94 Proc. H.

2. 0,2106 g Substanz ergaben 0,4958 g Pt entsprechend 33,94 Proc. N.

Präparat aus Versuch C.

1. 0,2419 g Substanz ergaben 0,3873 g CO_2 und 0,0900 g H_2O entsprechend 43,66 Proc. C und 4,13 Proc. H.

2. 0,2022 g Substanz ergaben 0,4684 g Pt entsprechend 33,39 Proc. N.

In folgender Tabelle sind die Resultate der Elementaranalysen der einzelnen Präparate übersichtlich zusammengestellt:

	Versuch A Kaninchenharn in Proc.	Versuch B Kaninchenharn in Proc.				Versuch C Hundeharn in Proc.	Mittel aus den Analysen	Berechnet für $C_6H_6N_4O_2$
		Fraction a		b	c			
C	43,71	43,57	43,66	43,23	43,21	43,66	**43,47**	**43,37**
H	3,95	4,10	4,06	3,89	3,94	4,13	**4,01**	**3,61**
N	33,87	33,64	33,50		33,94	33,39	**33,65**	**33,73**

Aus den übereinstimmenden Zahlen ergiebt sich die Formel $C_3H_3N_2O$, welche verdoppelt dem Methylxanthin $C_6H_6N_4O_2$ zukommt.

Eine Bestätigung der Annahme, dass die Formel mit 6 Kohlenstoffatomen die richtige sei, suchten wir zuerst durch die Moleculargewichtsbestimmung der Substanz zu erlangen. Bei der Schwerlöslichkeit der Substanz in den üblichen Lösungsmitteln bereitete dieselbe aber grosse Schwierigkeiten. Wir sind Herrn Prof. Auwers für seine freundlichen Rathschläge bei diesen Versuchen zu grossem Danke verpflichtet. Als das beste von den anwendbaren Lösungsmitteln erwies sich für das Umwandlungsproduct noch das Phenol. Doch musste erst durch Vorversuche ermittelt werden, ob die Xanthinkörper in diesem Lösungsmittel bei der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung normale Werthe ergeben. Wir erhielten für Coffeïn, das in Phenol bei 45° C. fast zerfliesslich ist, die Werthe 186 und 190 (statt des berechneten Moleculargewichts 194); für Theobromin,

das gleichfalls von Phenol sehr leicht, wenn auch schwieriger als Coffeïn gelöst wird, ergab sich 186 und 180 (statt des Berechn. 180). Während diese Körper demnach normale Werthe bei der Moleculargewichtsbestimmung nach der Methode der Gefrierpunktserniedrigung ergeben, gelangten wir bei dem viel schwerer löslichen Umwandlungsproducte — dasselbe löst sich nicht ganz 2 Proc. in Phenol bei 45° C. —, nicht zum Ziele. Es ergaben die Bestimmungen vielmehr weit auseinanderliegende Werthe (268 und 98 statt des für Methylxanthin berechneten Werthes 166).

Dagegen ist es uns gelungen einige wohl charakterisirte Metallverbindungen darzustellen und durch ihre Analyse die Annahme eines Methylxanthin zu erhärten. Wir haben ein Silbersalz, ein Baryumsalz und ein schön krystallisirendes Natronsalz der Substanz dargestellt.

Silbersalz. In Wasser gelöst giebt der neue Xanthinkörper mit Kupferoxydulsalzen eine flockige Fällung, mit ammoniakalischer Silberlösung einen im Ueberschuss von Ammoniak unlöslichen gelatinösen Niederschlag. Der Letztere gab mit Wasser gut ausgewaschen und anfangs über Schwefelsäure [1]), darauf bei 120—125° C. bis zum constanten Gewicht getrocknet bei einer Silberbestimmung

0,3166 g Substanz ergaben 0,1676 g Ag entsprechend **52,9** Proc. Ag

während eine dem Xanthinsilber analog zusammengesetzte Silberverbindung des Methylxanthins $C_6H_6N_4O_2 . Ag_2O$ **54,22** Proc. Ag verlangt. Diese Abweichung des gefundenen Werthes von dem berechneten geht zwar über die Fehlergrenzen hinaus, erklärt sich aber durch die Beobachtung, die auch bei vielen anderen Xanthinkörpern gemacht wurde, dass ihre Silberverbindungen ein oder zwei Molecüle Wasser sehr hartnäckig zurückzuhalten im Stande sind und dasselbe erst bei anhaltendem Trocknen bei Temperaturen von 130 oder 140° C. verlieren. Eine geringe Schwärzung der Silberverbindung hat uns abgehalten sie höher zu erhitzen.

Natronsalz. In heisser Natronlauge (im Verhältniss von zwei Na auf ein Molecul Methylxanthin) gelöst, gab der Körper eine Ausscheidung von centimeterlangen Krystallen, rhombische Tafeln und Säulen eines Natriumsalzes. Die Krystalle verwitterten beim Aufbewahren über Schwefelsäure. Lufttrocken gewogen zeigten sie nach dem Trocknen bei 100—105° C. eine beträchtliche Gewichtsabnahme. Bis zur Gewichtsconstanz getrocknet ergaben bei der Natriumbestimmung

---

1) Die über Schwefelsäure staubtrocken gewordene Silberverbindung ergab bei der genannten Temperatur einen nicht unbeträchtlichen Gewichtsverlust.

0,2384 g Substanz ergaben 0,0879 g Na_2SO_4 entsprechend **11,95** Proc. Na
anstatt des für $C_6H_5NaN_4O_2$ Berechneten . . . . **12,23** Proc. Na.

Die luftrockenen Krystalle weisen die Zusammensetzung $C_6H_5NaN_4O_2 + 4H_2O$ auf.

Baryumsalz. Weiters stellten wir ein Baryumsalz der Substanz dar. Die Lösung des neuen Xanthinderivates in Natronlauge (die Natronlauge wurde frisch aus Natriummetall dargestellt) erstarrt bei Zusatz von Chlorbaryum zu einer Gallerte. Als dieselbe nach dem Abfiltriren und Abpressen in heissem Wasser gelöst wurde, gab die Lösung eine Ausscheidung des Baryumsalzes, die aus zu Kugeln und Rosetten vereinigten Krystallen bestand. Diese Krystalle fielen auch direct aus einer Lösung der Substanz in Barytwasser. Die Baryumbestimmung in einem einmal umkrystallisirten und bei 100 bis 105° C. getrockneten Präparate ergab in

0,1883 g Substanz 0,0778 g $BaCO_3$ entsprechend **28,73** Proc. Ba
anstatt des für $(C_6H_5N_4O_2)_2Ba$ Berechneten . . . **29,34** Proc. Ba.

Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, dass die aus dem Theobrominharn dargestellte Substanz als Methylxanthin anzusprechen ist. Mit dieser Annahme stimmen auch die Löslichkeitsverhältnisse der Substanz gut überein, da die Löslichkeit in Wasser, Alkohol und Chloroform dem Umwandlungsproducte unter den Xanthinderivaten die Stellung zwischen dem Theobromin einerseits und dem Xanthin andererseits anweist. Die Bestimmung der Löslichkeit ergab, dass sich lösen

1 g der Substanz in 1592 ccm Wasser bei 18° C.
1 g = = = 109 ccm = = Siedetemperatur
1 g = = = 7575 ccm Alkohol absolutus bei 17° C.
1 g = = = 2250 ccm = = = Siedetemperatur

Chloroform nimmt die reine Substanz nicht nachweisbar auf. In verunreinigtem Zustande dagegen löst sie sich ein wenig in Chloroform, aber auch dann bedeutend schwieriger als Theobromin.[1])

Endlich wurde die Annahme, dass wir ein Methylxanthin vor uns hatten, noch durch folgenden Versuch bestätigt, in dem es uns gelang durch Methylirung des Umwandlungsproductes Coffeïn zu erhalten.

0,4 g (1 Mol.) bei 130° C. getrockneten Silbersalzes wurden mit 0,8 ccm Methylalkohol und der berechneten Menge (2 Mol.) Methyl-

1) So gelingt es bei richtiger Unterbrechung der Extraction mit Chloroform aus einem beide Substanzen enthaltenden Harnrückstande, das Theobromin von seinem Umwandlungsproducte einigermaassen zu trennen.

jodid zusammengebracht und im zugeschmolzenen Rohre auf 100° C. erhitzt. Schon nach einer Stunde war die Silberverbindung deutlich verändert. Nach 24 Stunden wurde der Inhalt der Röhre mit heissem Chloroform ausgezogen, der Chloroformauszug verdunstet. Er hinterliess einen Rückstand von einigen Centigramm, der nochmals in wenig kaltem Chloroform gelöst und daraus zurückgewonnen wurde; nun wurde mit wenigen Tropfen Wasser gelöst und die Lösung der freien Verdunstung überlassen. Bald bedeckte sich der Boden des Krystallisationsschälchens mit einem Beschlag von seideglänzenden Nadeln. Dieselben liessen sich ohne Zersetzung leicht sublimiren. Die durch Sublimation gereinigten Krystalle schmolzen bei 226° C., während ein Parallelversuch für die durch Sublimation aus dem käuflichen Coffeïn erhaltenen Krystalle an unserem Thermometer den Schmelzpunkt 229° C. ergab. Die Krystalle waren in kaltem Wasser leicht löslich; die Lösung zeigte die Weidel'sche Reaction in sehr intensiver Weise und gab keine Fällung mit Kupferoxydulsalzen. Dieser negative Ausfall der Kupferoxydulprobe kennzeichnet das Coffeïn wie das Theobromin unter allen anderen Xanthinkörpern (Balke l. c.) und unterscheidet es auch scharf von dem Methylxanthin.

Wenn auch die geringe Substanzmenge die Ausführung einer Elementaranalyse nicht gestattete, so kann es doch nach Krystallform und Löslichkeit, nach Schmelzpunktsbestimmung und Reactionen keinem Zweifel unterliegen, dass der aus dem Harn erhaltene Körper in Coffeïn übergeführt worden ist. Damit aber ist seine Zusammensetzung als Methylxanthin erwiesen.

Theobromin wird demnach im thierischen Organismus in Methylxanthin umgewandelt. Wie aus Kaninchenharn und Hundeharn konnten wir auch aus dem Harne des Menschen nach Einnahme von Theobromin einen Körper gewinnen, dessen Eigenschaften mit denen des Methylxanthins vollständig übereinstimmten.

Es erübrigt uns noch eine kurze Beschreibung des neuen Körpers zu geben. In heissem Wasser gelöst fällt das Methylxanthin beim Erkalten der Lösung bald in Krusten, bald in Gestalt von kürzeren oder längeren mikroskopischen Säulen aus, bald krystallisirt es in halbcentimeterlangen Nadeln. Durchwegs aus solchen Nadeln bestand das Präparat aus Hundeharn. Zuweilen aber, besonders bei raschem Einengen der etwa noch gefärbten, verunreinigten Lösung fiel der Körper auch amorph aus. Ebenso wird er amorph, flockig durch Essigsäure aus seiner Lösung in Alkalien ausgefällt; die Flocken wandeln sich aber bald in Krystalle um. Aus der Lösung

in Natronlauge wird Methylxanthin durch Ammoniaksalz wieder ausgefällt. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bis gegen 310° C.; das Schmelzen findet unter Zersetzung und Sublimation statt. Die Bestimmungen der Löslichkeit des Körpers in Wasser, Alkohol und Chloroform sind bereits oben angeführt.

Das Methylxanthin giebt die Weidel'sche Reaction sehr intensiv, nicht aber die sogenannte „Xanthinprobe". Von den Metallverbindungen der Substanz haben wir bereits gesprochen; mit Säuren salzartige Verbindungen einzugehen, scheint der Körper keine Neigung zu haben. Die Salzsäure verliert er wenigstens schon bei Wasserbadtemperatur vollständig.

Es entsteht weiter die Frage, ein wie grosser Antheil des Theobromins im Thierkörper in Methylxanthin übergeht. Dass es kein unbeträchtlicher Theil sei, liessen schon die Ausbeuten an Methylxanthin vermuthen, die wir in unseren Versuchen besonders in Versuch B erhielten. Noch besser geht dies aber aus Bestimmungen hervor, die wir zur Beantwortung dieser Frage ausführten. Die 48stündige Harnmenge von Kaninchen wurde durch Abdrücken abgegrenzt und mehrmals der Untersuchung auf Xanthinkörper in der bei der Darstellung des Methylxanthins beschriebenen Weise unterworfen. Die nach der Zersetzung der Phosphorwolframsäureniederschläge erhaltene barytfreie Lösung wurde eingeengt und in einem Messkölbchen auf 200 ccm gebracht. Je 100 ccm der Lösung wurden nun einerseits mit ammoniakalischer Silberlösung, andererseits mit der erwähnten Kupferoxydulsalzlösung gefällt; in beiden Niederschlägen wurde nach vollständigem Auswaschen der Stickstoff bestimmt. Es ergab sich durch diese mehrtägigen Bestimmungen, dass in Form von Xanthinkörpern in der 24stündigen Harnmenge des Kaninchens 1 mg Stickstoff ausgeschieden wird. Wurde nun der 48stündige Harn nach Theobrominfütterung in gleicher Weise behandelt und die N-Bestimmung in den Niederschlägen ausgeführt, so entsprach die Stickstoffzunahme in dem Kupferoxydulniederschlag dem ausgeschiedenen Methylxanthin, die Stickstoffzunahme in dem nach Vertreiben des Ammoniaks ausgefallenen Silberniederschlag aber der Summe von Theobromin und Methylxanthin. Aus diesen Zahlen liess sich die Menge des ausgeschiedenen Theobromins und Methylxanthins berechnen. Ein solcher Versuch ergab nun, dass von dem verfütterten Theobromin (1,5 g) in den darauffolgenden 48 Stunden 19 Proc. Theobromin unverändert im Harne wiedererschienen, während 24,6 Proc. zu Methylxanthin umgewandelt waren.

Methylxanthin ist auch wohl das einzige den ungespaltenen

Xanthinkern noch enthaltende Umwandlungsproduct des Theobromins, denn die nach Verfütterung von 52 g Theobromin (Versuch B) erhaltenen 12 g Substanz bestanden bis auf einen geringen Rest von 0,1—0,2 g, der nicht näher untersucht wurde, aus diesem Körper. Xanthin trat aber nicht auf.

Es bleibt vorläufig dahingestellt, in wie weit die eigenthümliche Abspaltung einer an ein Stickstoffatom gebundenen Methylgruppe eine im Thierorganismus verbreitete Erscheinung ist. Jedenfalls findet diese Abspaltung auch beim Coffeïn statt. Denn obgleich unsere Versuche über das Coffeïn noch nicht abgeschlossen sind, haben sie uns doch schon ergeben, dass nach Eingabe von Coffeïn im Harn der Versuchsthiere ein Körper erscheint, der in allen Eigenschaften vollständig mit dem Methylxanthin übereinstimmt, dass also auch Coffeïn im Organismus in Methylxanthin übergeführt wird. Doch erscheint von Coffeïn ein procentisch geringerer Antheil als Methylxanthin wieder als von Theobromin. Ob das Coffeïn bei dieser Umwandlung in Methylxanthin auch von der Vorstufe eines Dimethylxanthins begleitet ist, können wir noch nicht mit Bestimmtheit angeben; wir sind mit Versuchen beschäftigt, die darüber Aufschluss geben sollen.

Der Uebergang von Theobromin und Coffeïn in Methylxanthin bildet ein Gegenstück zu der höchst interessanten von Hofmeister nachgewiesenen Umwandlung der Tellur- und Selensalze in Methyltellurid und Methylselenid [1]), besonders aber zu der von His [2]) beobachteten Umwandlung des Pyridins in Methylpyridin.

Methylirte Xanthinderivate sind nun auch als Bestandtheile des normalen Harns gefunden worden. Zuerst hat Thudichum [3]) ein solches unter dem Namen Urotheobromin beschrieben. Später wurde von G. Salomon [4]) ein von ihm als Paraxanthin benanntes Dimethylxanthin im Harne gefunden und näher gekennzeichnet, ein wohl mit Urotheobromin identischer Körper. Ferner wurde von Salomon [5]) aus Menschen- und Hundeharn ein Körper von der Zusammensetzung des Methylxanthins erhalten und Heteroxanthin genannt. Neuerdings wurde dasselbe auch von Balke (l. c.) nach Salomon's Methode aus dem Harne eines Leukämie-Patienten dargestellt und seine Zusammensetzung als mit Methylxanthin übereinstimmend bestätigt. Dass

1) F. Hofmeister, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 198.
2) Ebenda. Bd. XXII. S. 253.
3) Compt. rend. CVI. p. 1803.
4) Archiv f. Anat. u. Phys. 1882. S. 426.
5) Berichte d. deutsch. chem. Ges. Bd. XVIII. S. 3406.

auch diese genannten Körper als secundäre Umwandlungsproducte im thierischen Organismus entstehen, dafür spricht der Umstand, dass sie nur in äusserst geringen Mengen aus dem Harn erhalten wurden, und dass man sie niemals als Bestandtheile der Zellkerne neben den bekannten Xanthinkörpern gefunden hat. Es fehlt uns an genügenden Beweisen, um die Identität des Heteroxanthins mit unserem Methylxanthin zu behaupten, doch können wir die Vermuthung nicht zurückweisen, dass auch das Heteroxanthin durch Abspaltung der Methylgruppe aus einem höher methylirten Xanthinderivat hervorgeht, das mit der Pflanzennahrung in den Organismus gelangt. Dadurch würde sich vielleicht der Befund des Heteroxanthin im Harn erklären.[1])

Nachdem wir das Methylxanthin als ein Umwandlungsproduct von Coffeïn und Theobromin im Organismus genügend chemisch charakterisirt zu haben glauben, wird es nunmehr von Interesse sein die Beziehungen dieses Umwandlungsproducts zur diuretischen Wirkung der Muskelsubstanzen und sein sonstiges physiologisches Verhalten festzustellen.

Heidelberg, Mai 1895.

---

1) G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XI. Dem Versuch am Hunde entnehmen wir, dass die Nahrung „aus Fleisch und Gemüse bestand."

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut von Prof. v. Schroeder in Heidelberg.

Ueber die Ausscheidung des Coffeïn und Theobromin im Harn.

Von

Cand. med. Eugen Rost.

So umfangreich die Literatur über Eigenschaften, Darstellung und Wirkungen des Coffeïn ist [1]), so gering sind unsere Kenntnisse über seine Ausscheidung aus dem Thierkörper. Die Schicksale des Theobromin sind fast noch weniger untersucht als die des Coffeïn.

Bot nun schon vom physiologisch-chemischen Standpunkt aus die Beantwortung der Frage nach der Ausscheidung dieser beiden Xanthinbasen hohes Interesse, so ist durch die Untersuchungen W. v. Schroeder's [2]) ein pharmakologischer Gesichtspunkt hinzugekommen. Denn da er nachgewiesen hat, dass Coffeïn und Theobromin [3]) nicht durch Erhöhung des Blutdrucks, sondern vielmehr durch Beeinflussung der Nierenepithelien Diurese erzeugen, so liegt die Frage nahe, ob nicht zwischen dem Eintritt der Diurese einerseits und der Ausscheidung des Coffeïn und Theobromin andererseits causale Beziehungen bestehen.

Dass aber die täglichen Genussmittel (Kaffee, Thee, Cacao) und ihre wirksamen Bestandtheile (Coffeïn, Theobromin) bisher auf ihre Ausscheidung so wenig untersucht worden sind, dürfte zum Theil gewiss auf dem Fehlen einer exacten quantitativen Methode für den Nachweis dieser Substanzen beruhen.

Es war demnach die erste Aufgabe, eine allen Anforderungen

1) Brill, Das Coffeïn, eine pharmakologische Monographie (Diss. Marburg 1862). — Peretti, Beiträge zur Toxikologie des Coffeïn (Diss. Bonn 1875).

2) Ueber die Wirkungen des Coffeïn als Diureticum. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. (1887.)

3) Ueber die diuretische Wirkung des Coffeïns und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. (1888.)

genügende Methode des Nachweises für die beiden Xanthinbasen auszuarbeiten; erst dann konnte ihre Ausscheidung im Harn verschiedener Thiere und des Menschen verfolgt werden.

I. Coffeïn.

Historisches.

Ueber die Ausscheidung und die Schicksale des Coffeïn liegen drei Arbeiten vor.

Schutzkwer[1]) extrahirte den eingedampften Coffeïnharn mit Alkohol, nahm den Rückstand des eingedunsteten Extractes in schwefelsäurehaltigem Wasser auf, schüttelte mit warmem Chloroform aus, destillirte auf kleinen Rückstand ab und nahm diesen in Petroläther auf. Nach 24 stündigem Stehen konnte er Coffeïn durch die Farbenreaction nachweisen. Mit Hülfe dieser Methode fand er im Harn eines Kaninchens*), dem er 0,2 g Coffeïn subcutan gegeben hatte, 0,012 g „reines Coffeïn", also 6 Proc. wieder.

Maly und Andreasch[2]) verfütterten, nachdem sie den Uebergang des Coffeïn in den Harn von Hunden nachgewiesen hatten, 0,1 g Coffeïn an einen Hund. Der Harn wurde mit Chlorbaryum und Barytwasser ausgefällt, filtrirt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand der eingedunsteten Ausschüttelung wurde in heissem Wasser aufgenommen, filtrirt, eingedampft, mit Benzol gewaschen und in Chloroform gelöst. Auf diesen einzigen Versuch gestützt, bei dem sie „einen schwachgelben Filz von Coffeïnnadeln" vom Gewicht 0,066 g, also 66 Proc. gefunden haben, schliessen sie: „der grösste Theil, vielleicht alles Coffeïn, erscheint im Harn wieder".

Schneider[3]) erwähnt zunächst von älteren Arbeiten, dass C. G. Lehmann und Neubauer niemals Coffeïn im Harn nachweisen konnten sowohl nach Kaffee- und Theegenuss als nach Eingabe von Coffeïn, dass dagegen Strauch jedesmal Coffeïn im Harn der an Coffeïnintoxication verendeten Thiere fand und Schwengers nach Kaffeegenuss Coffeïn im Harn gesehen haben will. Weiter berichtet

---

1) Nachum Schutzkwer (unter Jaffé's Leitung), Das Coffeïn und sein Verhalten im Thierkörper. Diss. Königsberg 1882.

2) Maly und Andreasch, Studien über Coffeïn und Theobromin. V. Abhandl. Monatshefte der Chemie 1883..

3) Schneider (unter Dragendorff's Leitung), Ueber das Schicksal des Coffeïn und Theobromin im Thierkörper. Diss. Dorpat 1884.

*) Hierbei sei bemerkt, dass dieser Versuch in den Maly-Andreasch-schen Jahrbüchern als am Hunde angestellt citirt ist und diese Angabe in Bunge's Lehrbuch der physiologischen Chemie und Pathologie 1894 übergegangen ist.

er, dass nach der Dragendorff'schen Methode Hammersten und Dragendorff kein Coffeïn im Harn aufgefunden hätten. Er selbst kommt zu dem Resultate, dass man aus einer sauren oder alkalischen wässerigen Lösung durch Ausschüttelung mit Benzin oder Chloroform, nicht aber mit Petroläther Coffeïn wieder erhalten könne. Im Harn und in Organextracten, denen er Coffeïn hinzugesetzt hatte, konnte er mittelst dieser Methode Coffeïn auch in kleinsten Mengen nachweisen (Nachweis der Krystallnadeln; Chlorwasser-Ammoniak-Probe; Darstellung eines Coffeïnquecksilbersalzes).

Den qualitativen Nachweis, dass Coffeïn in den Harn übergeht, brachte noch Aubert an gesunden Menschen.[1])

Methode des Coffeïnnachweises.

Bei der Ausarbeitung einer Methode des Coffeïnnachweises verfolgte ich das Ziel, die Substanz chemisch rein darzustellen und zur Wägung zu bringen. Deshalb sah ich von allen bekannten Methoden ab, weil man bei ihrer Anwendung den Uebergang von Beimengungen nicht ausschliessen kann.

Zunächst wurde die Löslichkeit des Coffeïn in verschiedenen Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur auf übliche Weise bestimmt. Es wurde von der Lösungsflüssigkeit, die mit einem Ueberschuss von Coffeïn 24 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, filtrirt, verdunstet, getrocknet und gewogen. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle der Löslichkeit des Coffeïns in verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	Rückstand, berechnet auf 1000 ccm in g	1 Thl. Coffeïn löslich in Thl. Lösungsmittel	Mittelwerth
1. Chloroform	1436	1 : 9,6 Thl.	1 : 8,3 Thl.
	1423	1 : 7,0 Thl.	
2. Benzin (E. Merck)	0,06	—	
	0,06	—	
3. Aether petrol.	0,05	—	
	0,06	—	
4. Aether sulfur.	7	1 : 1250 Thl.	1 : 1320 „
	8	1 : 1111 „	
5. Aether acet.	115	1 : 87 „	1 : 87,5 „
	113	1 : 88 „	

1) Aubert, Ueber den Coffeïngehalt des Kaffeegetränkes und die Wirkungen des Coffeïn. Pflüger's Archiv. Bd. II. (1872.)

Lösungsmittel	Rückstand, berechnet auf 1000 ccm in g	1 Thl. Coffeïn löslich in Thl. Lösungsmittel	Mittelwerth
6. Alkoh. absol.	53 48	1 : 188 Thl. 1 : 208 "	1 : 198 Thl.
7. Aqu. dest.	131 126	1 : 76 " 1 : 79 "	1 : 77,5 "
8. Benzol	32 33	1 : 312 " 1 : 303 "	1 : 307,5 "
Xylol Toluol	erwiesen sich als minderwerthige Lösungsmittel.		

Wir besitzen also für das Coffeïn viele vortreffliche Lösungsmittel, obenan stehen das Chloroform und der Essigäther.

Als besonders beachtenswerth erschien ferner die Eigenschaft des Coffeïn, sich in einer Lösung von Natrium benzoicum (Natr. salicyl., Natr. cinnamm.) zu lösen.

Coffeïn wird (wie auch Theobromin) aus saurer Lösung quantitativ durch Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure gefällt. Dass die Fällung eine quantitative ist, zeigte ein Versuch, in dem ich 250 ccm Menschenharn, dem 0,1 g Coffeïn zugesetzt war, in der bekannten Weise mit Phosphorwolframsäure ausfällte, den Niederschlag mit Baryt zersetzte und nach der Entfernung des überschüssigen Baryts mittelst Kohlensäure eindampfte; aus dem Rückstand erhielt ich durch oftmalige Extraction mit Chloroform, am besten im Soxhlet'schen Apparat, 95,6 Proc. des zugesetzten Coffeïn in schönen Nadeln wieder.

Dennoch wurde dieser Ausfällung des Coffeïn die bequemere Methode des Ausschüttelns mit Chloroform vorgezogen.

Ich verfuhr dabei so, dass ich den Harn nach dem Eindampfen mit Alkohol extrahirte, den Rückstand des alkoholischen Extractes mit Chloroform ausschüttelte und dann zur sicheren Trennung des Coffeïn von Verunreinigungen den Rückstand der Ausschüttelung noch mit Natrium benzoicum aufnahm und abermals mit Chloroform extrahirte. Das Verfahren gestaltete sich demnach wie folgt:

Der Harn, der mit kohlensaurem Natrium alkalisch gemacht ist, wird zur Syrupsdicke eingedampft und mit Alkohol absolutus verrieben. Der Rückstand des Alkoholextractes wird in wenig Wasser gelöst und 6 mal bei saurer Reaction ausgeschüttelt. Der Rückstand der Chloroformausschüttelung, der gewöhnlich schon Nadeln zeigt, wird in circa 5 proc. Lösung von Natrium benzoicum aufgenommen und filtrirt. Sodann wird der Rückstand der eingedampften Lösung

mit Chloroform 6 mal in einem bedeckten Glase extrahirt, und das Extract auf ein gewogenes Glasschälchen filtrirt, abgedunstet, getrocknet und gewogen.

Dass Coffeïn, in benzoesaurem Natron gelöst, quantitativ durch die Extraction mit Chloroform wiederzuerhalten ist, ergiebt sich aus folgender Tabelle.

Es wurden aus reinem Wasser erhalten:

	I.	II.
durch 1 maliges Extrahiren	76 Proc.	93 Proc. Coffeïn
„ 2 „ „	91,4 „	97,5 „ „
„ 3 „ „	—	98,1 „ „
„ 4 „ „	—	99,5 „ „

Ich überzeugte mich ferner, dass diese Methode auf reine, wässerige Lösung von Coffeïn und auf Harn der verschiedenen Thierklassen, dem Coffeïn zugesetzt worden war, angewandt quantitative befriedigende Resultate ergiebt.

Versuche mit Wasser (200 ccm), dem Coffeïn zugesetzt wurde:

Zugesetzt	0,0334	0,0329	0,1514
Gefunden	0,0311	0,0333	0,1529

Versuche mit Harn (je 200 ccm) der verschiedenen Thierklassen, dem Coffeïn zugesetzt wurde:

Kaninchenharn.

Zugesetzt	0,0495	0,0987	0,0987	0,0930	0,1004
Gefunden	0,0510	0,1000	0,1003	0,0942	0,1024

Hundeharn		Katzenharn	
Zugesetzt	0,1000	Zugesetzt	0,1000
Gefunden	0,1007	Gefunden	0,0987

Menschenharn.

	alkalische Ausschüttelung		saure Ausschüttelung		
Zugesetzt . .	0,1000	0,1000	0,1000	0,1000	0,0495
Gefunden . .	0,0815	0,0941	0,0995	0,1040	0,0517

Auf Grund der Resultate dieser Methode bei verschiedener Reaction erscheint die Auschüttelung bei sauerer Reaction als die bessere.

Um zu erweisen, dass diese Methode auf coffeïnfreien Harn angewandt, keinen Rückstand giebt, konnte ich zwei Versuche benutzen, die ich an mir anstellte, um zu entscheiden, ob sich nach Kaffeegenuss Coffeïn im Harn findet. Die Resultate waren nämlich negativ.

A. Früh 8 h, 1½ Tasse Kaffe (eine Tasse enthält 0,1—0,12 g Coffeïn).

" 11 h	264 ccm	1022 sp. Gew.	neutral	Hunger-zustand	Resultat: negativ
" 1 h	60 "	1021 sp. Gew.	schwachsauer		
Versuchsdauer 5 Stunden	Harn 324 ccm				

B. Früh 8 h, 1½ Tasse Kaffee; Nachmittags 2 h 1 Tasse.

11 h 30 m	175 ccm	1021 sp. Gew.	neutral	Gewöhnliche Lebensweise	Resultat: So gut wie negativ.
1 h	90 "	1021 sp. Gew.	schwach alk.		
3 h	90 "	1022 sp. Gew.	schwach sauer		
4 h	60 "	1023 sp. Gew.	" "		
8 h	400 "	1024 sp. Gew.	" "		
Versuchsdauer 12 Stunden	Harnmenge 815 ccm				

Thierexperimente.

Versuche wurden am Kaninchen, Katze, Hund und endlich am Menschen angestellt. Da bei längerer Coffeïneingabe durch Gewöhnung des Organismus eine Veränderung der Ausscheidung stattfindet[1]), wurden zu den Versuchen nur neue Thiere benutzt.

Um Kaninchen grössere Dosen Coffeïn geben zu können, wurde die tetanisirende Wirkung desselben durch Paraldehyd herabgesetzt. Durch Abdrücken wurde der zu der Versuchsperiode gehörige Harn gewonnen, und um die Curve der Coffeïnausscheidung festzustellen, der Harn des Versuchstages und der des folgenden Tages getrennt untersucht.

Coffeïn-Versuche an Kaninchen.

Versuchsthier, Gewicht in g	Menge des einverleibten Coffeïn u. Paraldehyd	Versuchsdauer	Harnm. in ccm	Spec. Gew.	Reaction	Verhalten des Thieres, Fütterung	wiedergefunden Coffeïn
I. 2250	subcutan **0,2 g Coff.** 2,5 ccm Parald. per os	1 Tag	150	—	alk.	Thier munter Fütterung	0,0222 g = **11,1%**
II. 2000	subcutan **0,2 g Coff.** 2,5 ccm Parald. per os	1. Tag	172	1023	alk.	Thier munter Fütterung	0,0302 g } = **20,2%**
		2. u. 3. Tag	452	1020	alk.		0,0102 g
III. 1450	subcutan **0,2 g Coff.** 1,5 ccm Parald. per os	1. Tag	70	1010	alk.	Wenig Rüben	0,0136 g } = **12%**
		2. Tag	28	—	alk.		0,0065 g
		3. Tag	8	—	alk.		0,0040 g
IV. 2700	subcutan **0,2 g Coff.** 3 ccm Parald. per os	1. Tag	306	1011	alk.	Rüben Thier schlafsüchtig	0,0233 g } = **13,8%**
		2. Tag	110	1030	alk.		0,0032 g
		3. Tag	102	1030	alk.		0,0012 g
V. 1500	subcutan **0,2 g Coff.** 1,25 ccm Parald. per os	5 Tage	740	1021	alk.	Thier munter Rüben u. Brot	0,0364 g = **18,2%**
VI. 1900	subcutan **0,2 g Coff.** 1,75 ccm Parald. per os	5 Tage	1092	1013	alk.	Thier munter Rüben u. Brot	0,0426 g = **21,3%**

1) Haase, Untersuchungen über die Wirkung des Coffeïn. Diss. Rostock 1871. — Bennet, An experimental inquiry into the physiological actions of Theïn, Coffeïn and Theobromin. Edinburgh Medical Journal. XIX.

Zusammenfassung: Bei Eingabe von 0,2 g Coffeïn erhielt ich nach 1 mal 24 Stunden **11,1 Proc.**, nach 2 mal 24 Stunden **20,2 Proc.**, nach 3 mal 24 Stunden **12 Proc.** und **13,8 Proc.**, nach 5 mal 24 Stunden **18,2 Proc.** und **21,3 Proc.** der einverleibten Substanz im Harn wieder.

Aus der Tabelle ergiebt sich, dass von dem einverleibten Coffeïn bei Weitem die grösste Menge am ersten Tage ausgeschieden wird.

Coffeïn-Versuche an Katzen.

Versuchsthier, Gewicht in g	Menge des einverleibten Coffeïn	Versuchsdauer	Harnm. in ccm	Spec. Gew.	Reaction	Verhalten des Thieres, Fütterung	Resultat
VII. 2400	**0,1 g** subcutan	5 Tage	Harn wegen Durchfalls verunreinigt, filtrirt			Milch u. Brot	Nur qualitativer Nachweis möglich.
VIII. 2800	**0,15 g** subcut.	5 Tage	450	1051	alk.	Fleischtrockendiät	0,0038 g = **2,4%**
IX. 2400	**0,15 g** subcut.	5 Tage	290	1049	alk.	Fleischtrockendiät	Nur qualitativer Nachweis möglich.

Zusammenfassung: Bei 5 tägiger Versuchsdauer erhielt ich nach subcutaner Eingabe von 0,1 g Coffeïn nur qualitativ nachweisbare Mengen, nach Eingabe von 0,15 g Coffeïn nur qualitative Mengen und **2,4 Proc.** der einverleibten Substanz wieder.

Coffeïn-Versuche am Hunde.[1])

Versuchsthier, Gewicht in g	Menge des einverleibten Coffeïn	Versuchsdauer	Harnm. in ccm	Spec. Gew.	Reaction	Verhalten des Thieres, Fütterung	Resultat
X. 4900	**0,1 g** per os in 2 Gaben	5 Tage	1810	1015	alk.	Thier munter, Milch u. Brot	0,0078 g = **7,8%**
XI. 5000	**0,1 g** per os	5 Tage	985	1022	alk.	Thier munter,	0,0081 g = **8,1%**
XII. 5000	**0,4 g** per os in 4 Gaben	5 Tage	—	—	—	Fleisch	0,0074 g = **1,8%**
XIII. 10400	**0,4 g** per os in 2 Gaben	3 Tage	—	—	—	Thier munter, Fleisch, wenig Wasser	0,0098 g = **2,5%**
XIV. 5800	**0,4 g** per os in 3 Gaben	4 Tage	—	—	—	Thier munter, Fleisch, wenig Wasser	0,0044 g = **1,1%**
XV. 10500	**0,4 g** subcutan	3 Tage	830	1015	alk.	Thier munter, Fleisch	0,0048 g = **1,2%**

1) Beim Hundeharn stiess ich zum ersten Male (wie später fast regelmässig beim Harn des Menschen) auf die Schwierigkeit, eine klare Ausschüttelung mit Chloroform zu erhalten. Dieser Uebelstand wurde mit Erfolg durch Benutzung der Centrifuge behoben.

Zusammenfassung: Bei Hunden erhielt ich bei 3—5 tägiger Versuchsdauer nach Eingabe von 0,1 g Coffeïn per os **7,8** und **8,1 Proc.**, nach Eingabe von 0,4 g Coffeïn per os **1,8, 2,5, 1,1 Proc.**, nach Eingabe von 0,4 g Coffeïn subcutan **1,2 Proc.** der einverleibten Substanz im Harn wieder.

Coffeïn-Versuche am Menschen.

	Menge des einverleibten Coffeïn	Versuchsdauer	Harnm. in ccm	Spec. Gew.	Reaction	Lebensweise; Befinden	Resultat
XVI. Selbstversuch	**0,25** in aqua	18 Std.	1900	—	—	Gewöhnliche Lebensweise, Schwindel	Schmieriger Rückstand ohne Nadeln. Qualitative Nachweise positiv.
XVII. O. C.	**0,25** in aqua	24 Std.	1500	—	—	Gewöhnliche Lebensweise	Spuren von Nadeln, schmierig. Qualitat. Nachweise positiv.
XVIII. Selbstversuch	**0,25** in aqua	25 Std.	1585	1021	schwachsauer	Gewöhnliche Lebensweise	Weidel'sche Probe fraglich.
XIX. Selbstversuch	**0,5** in aqua	17 Std.	1910	1015	anfangs alkalisch, dann neutral	Gewöhnliche Lebensweise (Bier). Heftig. Harndrang, Puls 78 statt 64, *ausserordentlich gespannt.* Hochgradige Erregtheit.	0,0022 = **0,45** %
XX. E. M.	**0,5** in aqua	24 Std.	2050	1011	alkalisch	Gewöhnliche Lebensweise. Harndrang. Schon vorhandene Kopfschmerzen steigern sich. Gespannter Puls.	0,0031 = **0,6** %

Zusammenfassung: Bei Gaben von 0,25 g erhielt ich blos qualitativ nachweisbare Mengen, bei Gaben von 0,5 g **0,45** und **0,6 Proc.** der einverleibten Substanz im Harn wieder.

Schon Schutzkwer und Schneider hatten sich mit der Frage beschäftigt, ob Coffeïn auch mit dem Kothe aus dem Organismus ausgeschieden wird und hatten es weder bei subcutaner Application im Kothe eines Hundes noch bei Eingabe per os im Kothe von Katzen nachweisen können. Ebenso habe ich in den Fäces eines Hundes am 4. Tage nach der Eingabe per os und in den eines anderen Hundes am ersten Versuchstag kein Coffeïn auffinden können.

Aus dem Ueberblick der mitgetheilten Versuche ergiebt sich, dass sich von dem einverleibten Coffeïn im Harn bis 21 Proc. wiederfinden lassen, und zwar betrug die Menge des wieder erhaltenen Coffeïn beim Kaninchen im Maximum 21,3 Proc., beim Hund im Maximum 8 Proc. Bei der Katze war die grösste Ausscheidung 2,4 Proc., und beim Menschen bestand das ausgeschiedene Coffeïn in qualitativ oder eben noch quantitativ bestimmbaren Mengen.

Nach meinen Versuchen scheint ferner ein bedeutsamer Parallelismus zwischen Diurese und Coffeïnausscheidung zu bestehen. Dort, wo Diurese eintrat, war auch Coffeïn im Harn nachzuweisen, und zwar fand sich die grösste Menge Coffeïn im Harn des Kaninchen; sie zeigten auch die stärkste Diurese. Sehr kleine Mengen Coffeïn wurden im Harn der Hunde wieder ausgeschieden; sie sind fast unzugänglich für die Diurese (W. v. Schroeder, Schutzkwer). Auch die im Harn des Menschen auftretenden Mengen Coffeïn waren minimal; in meinen Versuchen blieb auch jede Diurese aus.

Welchen Schicksalen das nicht unverändert ausgeschiedene Coffeïn im Organismus unterliegt, ist noch als eine unentschiedene Frage zu betrachten.

Ueber eine etwaige Vermehrung des Harnstoffs nach Coffeïneingabe finden sich widersprechende Angaben in der Literatur [1]). So fand Hoppe-Seyler [2]) beim Hund die Menge des Harnstoffs etwas vermindert, Voit [3]) dagegen, der an Hunden bei Hunger, Fleisch- und Broddiät den Einfluss des Kaffeeaufgusses prüfte, spricht sich für eine geringe Erhöhung des Harnstoffs aus, und Fubini und Ottolenghi [4]) konnten an gesunden Arbeitern bei Eingabe von 0,2—0,25 g Coffeïn eine constante Zunahme des Harnstoffs von 100 auf 117 constatiren.

In Bezug auf den Uebergang des Coffeïn in Harnsäure sind Leven [5]) und Schutzkwer, in Bezug auf den in Xanthin Jaffé

1) Die älteren Arbeiten von Frerichs (1846), J. Lehmann (1853) und Leven (1868) wurden nicht berücksichtigt, weil diese Autoren ihre Versuche noch nicht bei Stoffwechselgleichgewicht anstellten.

2) Ueber die Wirkungen des Coffeïn auf den Stoffwechsel. Deutsche Klinik. 1857. Nr. 19.

3) Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München (1860).

4) Nach Maly und Andreasch, Influenza della Caffeina e dell Infuso di Caffé sulla quantita giornaliera di urea usw. (1883).

5) Action physiologique et médicamenteuse de la caféine (archives de Physiol. norm. et pathol. (1868. Tome I).

und endlich hinsichtlich des Kreatinin und Methylamin Schutzkwer zu negativen Resultaten gelangt.

II. Theobromin.

Historisches.

Der erste, der Theobromin im Harn nachgewiesen haben dürfte, war wohl Mitscherlich (1859). Durch Fällung mit phosphorwolframsaurem Natron, Zerlegung mit Baryt und Extraction mit Chloroform erhielt er Theobrominkrystalle.

Schneider benutzte die Ausschüttelmethode und giebt an, dass das Theobromin ausschliesslich in Chloroform bei saurer Reaction übergehe. Nachdem er zuerst zur Reinigung mit Benzin und dann mit Chloroform ausgeschüttelt hatte, wies er im Rückstand des eingedunsteten Chloroforms das Theobromin mit der Weidel'schen Reaction und durch Darstellung eines Theobrominsilbersalzes nach.

Hoffmann[1]) führte mittelst der „Schwarzenbach'schen Reaction den Nachweis des Theobromin im Harn von Patienten nach Diuretineingabe. Zur Gewinnung des Theobromin wandte er die Maly-Andreasch'sche Methode zur Isolirung des Coffeïn an.

Methode des Theobrominnachweises.

Zur Ausarbeitung der Methode wurde wiederum zuerst wie beim Coffeïn die Löslichkeit des Theobromin in den verschiedenen Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur in der bekannten Weise bestimmt. Die Resultate sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle der Löslichkeit des Theobromins in den verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	Rückstand der 10 ccm Lösungsmittel bei 15° C.	also Rückstand, berechnet auf 1000 Th.	1 Th. Theobromin löslich in Th. Lösungsmittel	Mittelwerth
1. Chloroform	0,0027 g	2	1 : 3333 Thl.	1 : 3333 Theile
	0,0028 g	2	1 : 3333 =	
2. Paraldehyd	0,0035 g	3	1 : 3333 =	1 : 2665 =
	0,0054 g	5	1 : 2000 =	
3. Amylalkohol . . .	0,0032 g	3	1 : 3333 =	1 : 2860 =
	0,0038 g	3	1 : 2500 =	
4. Alcohol absol. . .	0,0012 g	1	—	1 : 10000 =
	0,0014 g	1	—	
5. Aether petrolei . .	Bei vier Proben ist das Schälchen leer.			
6. Aether sulfur. . .	0,0002 g	—	—	
	0,0003 g	—	—	

1) Ueber die therapeutische Anwendung des Diuretin. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. (1890.)

Lösungsmittel	Rückstand der 10 ccm Lösungsmittel bei 15° C.	also Rückstand, berechnet auf 1000 Th.	1 Th. Theobromin löslich in Th. Lösungsmittel	Mittelwerth
7. Aether aceticus .	0,0008 g 0,0009 g	so gut wie unlöslich.		
8. Benzin	—	so gut wie unlöslich.		
9. Benzol	0,0007 g 0,0009 g	so gut wie unlöslich.		
10. Toluol . . . . . . 11. Xylol	Spur von Rückstand.			
12. Aqua destill. . .	0,0038 g 0,0041 g	3 4	— —	1 : 2500 Theile

Theobromin ist also ganz im Gegensatz zum Coffeïn in den gewöhnlichen Lösungsmitteln nur in geringem Maasse löslich. Dagegen ist es durch Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure und durch Silberlösung quantitativ fällbar.

So kam ich auf die schon von Mitscherlich angewandte Methode, die sich bei der Gewinnung des Theobromin aus Cacaobohnen bewährt hat, zurück das Theobromin durch Phosphorwolframsäure aus dem Harn auszufällen [1]) und aus dem zerlegten Niederschlag zu isoliren. Für diese Isolirung schien mir die Löslichkeit des Theobromin in kochendem Chloroform am besten verwerthbar zu sein. Der Rückstand des zerlegten Phosphorwolframsäureniederschlages wurde also auf Gyps eingedampft und im Soxhlet'schen Extractionsapparat mit Chloroform extrahirt.

Der Flüssigkeit wurde stets 0,1 Theobromin, in Natronlauge gelöst, zugesetzt:

	in ccm	Gefunden Theobromin		in ccm	Gefunden Theobromin
1. Wasser	100	98,3 Theile	6. Wasser	1000	100,2 Theile
2. Wasser	100	98,4 „	7. Menschenharn .	1000	144,4 „
3. Menschenharn	100	107,9 „	8. Menschenharn .	1000	117,3 „
4. Menschenharn	100	108,3 „	9. Kaninchenharn	500	108,4 „
5. Menschenharn	250	124,4 „			

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass bei den methodischen Vorversuchen mit Harn neben dem Theobromin noch andere Körper aus dem Chloroformrückstand übergehen. Zur Trennung des Theobromin von denselben wurde die Silberfällung angewandt. Aehnlich wie E. W. Kunze [2]) bei der Darstellung des Theobromin aus Cacaobohnen

1) Hofmeister, Ueber die durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. V. — Thudichum, Sur les alcaloides, principes immédiats de l'urine humaine (Comptes rendues 1888).

2) Ueber die quantitative Bestimmung und Trennung der Cacaoalkaloide. Zeitschrift f. analyt. Chemie. Bd. XXXIII. (1894.)

die Löslichkeitsunterschiede des Coffeïn und Theobromin in einem Ueberschuss von ammoniakalischer Silberlösung zur Trennung der beiden Basen von einander verwandte, suchte auch ich durch eine vorherige Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung die dem Theobromin fremden Substanzen wegzuschaffen. Das Theobrominsilber blieb in Lösung und wurde erst nach Verjagen des Ammoniak krystallinisch erhalten. Zur Zerlegung des ausgeschiedenen Theobrominsilbers benutzte ich nicht das Einleiten von Schwefelwasserstoff, sondern die bequemere Zerlegung mit Salzsäure in der Hitze. Zwar entsteht durch die Behandlung salzsaures Theobromin, beim Trocknen bei 110° C. aber wird die Salzsäure aus der Verbindung getrieben.

Die Methode gestaltete sich demnach folgendermaassen: Der Harn wird mit wenig Schwefelsäure und mit Phosphorwolframsäure im Ueberschuss versetzt, der Phosphorwolframsäureniederschlag decantirt und abfiltrirt, gut ausgewaschen und nebst dem Filter mit Barytwasser im Ueberschuss versetzt und der überschüssige Baryt durch Einleiten von Kohlensäure ausgefällt. Dies Filtrat wird auf Gyps eingedampft und im Soxhlet'schen Extractionsapparat mit Chloroform 12 Stunden lang extrahirt, der Rückstand des Chloroformextractes mit natronlaugehaltigem Wasser aufgenommen und heiss filtrirt. Beim Zusatz eines grösseren Ammoniaküberschusses wird durch ammoniakalische Silberlösung in manchen Fällen ein Niederschlag ausgefällt. Derselbe ist flockig und fällt sehr langsam (manchmal erst nach mehreren Stunden) aus, er wird abfiltrirt, das Ammoniak vertrieben, worauf sich das Theobrominsilber als krystallinischer Rückstand in Schollen, Plättchen und Platten ausscheidet. Das so gewonnene Theobrominsilber wird abfiltrirt, sammt dem Filter mit Wasser übergossen und in der Hitze mit Salzsäure bis zur starksauren Reaction versetzt. Nach der Zersetzung wird von dem Chlorsilber abfiltrirt, das Filtrat eingedunstet, getrocknet und gewogen.

In Vorversuchen überzeugte ich mich, dass die Methode auf theobrominfreien Menschenharn (circa 1000 ccm) angewandt unwägbare Rückstände, bei Hunde- und Kaninchenharn (circa 500 ccm) nur wenig Rückstand (bis 0,004 und 0,006 g) giebt. Bei den nicht unbeträchtlichen Theobrominmengen, die man aus dem Harn wieder erhält, glaubte ich, diese geringen Rückstände im Harn nicht berücksichtigen zu müssen.

Dass man ferner bei Anwendung der beschriebenen Methode dem Harn zugesetztes Theobromin quantitativ wiederfindet, geht aus nachstehenden Versuchen hervor:

Menge des Harns	Menge des dem Harn zugesetzten Theobromin	Extractionsdauer	Extractionsrückstand	Mit ammoniakal. Silberlösung fällbare Substanzen	Gefunden Theobromin
500 ccm Menschenharn	0,1 g	12 Std.	0,2292 g	0,0291 g	**0,1073** g
1000 ccm Menschenharn	0,1 g	12 Std.	0,1910 g	0,0132 g	**0,0992** g

In weiteren Vorversuchen konnte ich entscheiden, dass nach 6stündiger Extractionsdauer im Soxhlet'schen Extractionsapparat wohl aus wässriger Lösung, aus Harn dagegen erst nach circa 10stündiger Extraction alles Theobromin übergegangen ist. Ich extrahirte deshalb in meinen Versuchen stets 12 Stunden lang.

Thierexperimente.

Das Theobromin wurde in diesen Versuchen stets per os, entweder in heissem Wasser und Natronlauge gelöst oder als Diuretin (Knoll) gegeben. In den folgenden Tabellen ist stets das Gewicht des gesammten Chloroformextractionsrückstandes angeführt. Einiger erklärender Worte bedürfen noch die in der Colonne: „Mit ammoniakalischer Silberlösung fällbare Substanzen" angeführten Werthe. Ich beobachtete nämlich, dass nach Einnahme von Theobromin fast stets im Extractionsrückstand des Harns durch stark ammoniakalische Silberlösung ein flockiger Niederschlag entstand. Diese bei Gegenwart von viel Ammoniak durch Silberlösung ausfällbaren Substanzen fanden sich beim normalen Harn in nur geringen Mengen. Da die Reactionen dieser beigemengten Substanzen sehr inconstant ausgefallen sind, hat man es vielleicht nicht mit einem einheitlichen Körper, sondern mit einem Gemenge von Zersetzungsproducten des Theobromin zu thun, deren nähere Natur durch weitere Untersuchungen festgestellt werden muss.

Diuretin-Versuche am Kaninchen.

Versuchsthier, Gewicht	Menge des einverleibten Diuretin	Versuchsdauer	Fütterung	Harn: Menge, Reaction, Spec. Gew.	Extractrückstand	Mit ammoniakal. Silberlösung fällbare Substanzen	Gefunden Theobromin
I. 1500 g	**1,0** g = 0,48 g Theobromin	24 Std.	Hungerzustand	125 ccm alk. 1048 Spec. Gew.	0,0708		0,0192 g = 4 %
II. 2500 g	**1,0** g	24 Std.	Hungerzustand	185 ccm alk. 1033 Spec. Gew.	0,1039	0,0021 g	0,0362 g = **7,8** %

Versuchs-thier, Gewicht	Menge des einverleibten Diuretin	Versuchs-dauer	Fütterung	Harn: Menge, Reaction, Spec. Gew.	Extract-rückstand	Mit ammoniakal. Silberlösung fällbare Substanzen	Gefunden Theobromin
III. 1400 g	**2,0 g** = 0,96 g Theobromin	3 Tage	Fütterung	250 ccm alk. 1017 Spec. Gew.	0,3664	0,1030	0,1196 g = **12,5 %**
IV. 1550 g	**2,0 g** in Zeitraum von 2 Std.	26 Std.	Fütterung	340 ccm alk. 1013 Spec. Gew.	0,2656	0,0510	0,1708 g = **17,7 %**

Theobromin-Versuche am Kaninchen.

Versuchs-thier, Gewicht	Menge des einverleibten Theobromin	Versuchs-dauer	Fütterung	Harn: Menge, Reaction, Spec. Gew.	Extract-rückstand	Mit ammoniakal. Silberlösung fällbare Substanzen	Gefunden Theobromin
V. 1300 g	**0,5 g**	2 Tage	Hungerzustand	240 ccm alk. 1018	0,2094	0,0304	0,1396 g = **28 %**
VI. 1400 g	**0,5 g**	2 Tage	Hungerzustand	150 ccm neutral 1022	0,3730	0,1118	0,1147 g = **23 %**

Zusammenfassung: Bei Eingabe von 0,5 g Theobromin erhielt ich nach 2 mal 24 Stunden **23** und **28 Proc.** nach Eingabe von 1,0 g Diuretin nach 1 mal 24 Stunden **7,8 Proc.**, nach Gaben von 2,0 g Diuretin bei 36 stündiger Versuchsdauer **12,5 Proc.** und bei 26 stündiger Versuchsdauer **17,7 Proc.** der einverleibten Substanz im Harn wieder.

Diuretin-Versuche am Hund.

Versuchs-thier, Gewicht	Menge des einverleibten Diuretin	Versuchs-dauer	Harn			Extract-rückstand	Mit ammoniakal Silberlösung fällbare Substanzen	Gefunden Theobromin
			Menge	Spec. Gew.	React.			
VII. 8500 g	**2,0 g**	43 Std.	500 ccm	1050	neutral	0,4152	0,0972	0,2422 g = **25 %**
VIII. 740 g	**2,0 g**	50 Std.	330 ccm	1033	alkal.	0,2102	0,0530	0,1004 g = **10,5 %**
Theobromin-Versuche am Hund.								
IX. 7000 g	**1,0 g**	48 Std.	280 ccm	1032	alkal.	0,4610	0,1666	0,2300 g = **23 %**
X. 7000 g	0,5 + 0,5 = **1,0 g**	60 Std.	380 ccm	1038	neutral	0,4530	0,0036	0,3184 g = **31,8 %**

Zusammenfassung: Nach Dosen von 2,0 g Diuretin fanden sich **10,5** und **25 Proc.**, nach Dosen von 1,0 g Theobromin **23** und **31,8 Proc.** im Harn der Hunde wieder.

Diuretin-Versuche am Menschen.

	Menge des einverleibten Präparats	Harnmenge	Extractrückstand	Mit ammoniakal. Silberlösung fällbare Substanzen	Gefunden Theobromin
XI. Selbstversuch	**3,0** g Diuretin in aqua	4130 ccm in 24 Std. (Diurese)	0,6650	0,2620 g	0,2901 g = **20** %
XII. O. C.	**3,0** g in Oblaten plus viel Wasser	2650 ccm in 24 Std	0,7550	0,1256 g	0,2596 g = **18** %
Theobromin-Versuch am Menschen.					
XIII. Selbstversuch	Maximal-Einzeldosis, **1,5** g Theobromin in Oblaten	2660 ccm in 24 Std.	0,6420	0,1144	0,3110 g = **20,7** %

Zusammenfassung: Nach Eingabe von 1,5 g Theobromin erhielt ich im Harn des Menschen **20,7 Proc.**, nach Eingabe von 3,0 g Diuretin **18** und **20 Proc.** wieder.

Wie das Coffeïn, so scheint auch das Theobromin nicht mit dem Kothe der Versuchsthiere ausgeschieden zu werden. So konnte Schneider im Kothe von Katzen nach Theobromineingabe niemals eine qualitative Bestimmung mit Erfolg ausführen, Hoffmann fand Theobromin nie in den Fäces seiner mit Diuretin behandelten Patienten. Auch ich habe im Kothe eines Kaninchens und eines Hundes nach Theobromineingabe Theobromin nicht nachweisen können.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, dass das Theobromin bis zu **31,8 Proc.** in den Harn der Versuchsthiere übergeht. Wie bei Coffeïn, so fällt auch wieder beim Theobromin auf, dass die Ausscheidungsgrösse des Theobromin parallel zu gehen scheint mit dem Eintritt der Diurese und der Stärke derselben. So fanden sich beim Hund 31,8 Proc. und beim Kaninchen 28 Proc. Theobromin im Harn wieder; bei beiden Thiergattungen tritt die Diurese sicher ein. Auch beim Menschen lässt sich bis 20 Proc. vom einverleibten Theobromin im Harn wiederfinden.

Besonders auffällig ist der Unterschied in der Ausscheidung des Coffeïn und Theobromin beim Hund. Während sich beim Hund, der sich der Coffeïndiurese gegenüber refractär verhält, nur bis 8 Proc. Coffeïn im Harn nachweisen liess, scheidet er nach Theobromin, welches auch beim Hund diuretisch wirkt [1]), bis 31,8 Proc. im Harn aus. So könnte

1) Nach noch unveröffentlichten Versuchen von Herrn Prof. v. Schroeder.

man in der That die Ausscheidung dieser Xanthinkörper durch die Nierenepithelien in den Harn in eine causale Beziehung zum Eintritt der Diurese bringen, die ja nach v. Schroeder auf der Einwirkung dieser Substanzen auf die Nierenepithelien beruht.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen lassen sich dahin zusammenfassen:

1. Nach Eingabe von Coffeïn erscheint bis zu einem Viertel, nach Eingabe von Theobromin bis zu einem Drittel der aufgenommenen Menge im Harn wieder.

2. Der Parallelismus zwischen der Ausscheidungsgrösse bei den verschiedenen Thiergattungen einerseits und dem Eintritt der Diurese andererseits legt den Gedanken an eine Beziehung zwischen der Ausscheidung der Substanz im Harn und der diuretischen Wirkung nahe.

V.

Glykosurie bei einem Herzfehler.

Von

Dr. Julius Neumann,
klin. Assistent.

Als ich vor mehreren Jahren mit dem Studium der Albuminurie beschäftigt war, hatte ich einen Fall von intermittirender Glykosurie bei einem Herzfehler beobachtet und nahm mir vor, das Thema weiter zu verfolgen. In anderer Stellung, bot sich mir keine Gelegenheit zu derartigen Studien; nun veranlasst mich die Arbeit von Dr. Carl Jacobj: Ueber künstlichen Nierendiabetes[1]) meine einzelne Beobachtung hier kurz mitzutheilen.

Es handelte sich um einen 43jährigen Patienten Namens Carl Felsing, der am 22. October 1892 auf die II. medicinische Klinik Prof. Kahler's aufgenommen wurde. So viel ich aus meinen Notizen ersehe, litt der Patient schon seit Jahren an Athembeschwerden und Herzklopfen, häufig auch an Nasenbluten. Die objective Untersuchung ergab Oedeme, blasse Cyanose, Bronchitis, Stauungsniere; die Herzthätigkeit war sehr frequent und arbythmisch, dabei bestand starke Dilatation und Hypertrophie beider Ventrikel und über allen Ostien waren systolische Geräusche zu hören. Es waren also die Zeichen der Insufficienz des Herzens mit consecutiven Stauungserscheinungen vorhanden. Der Patient bekam nun ein Infus aus 0,5 Digitalisblätter durch mehrere Tage hindurch, hierauf Aether. sulf. und Tct. Valerian. ana in Tropfen. Hierauf wurde die Herzthätigkeit etwas besser, der Puls voller, blieb aber immer noch arbythmisch. Da die tägliche Harnmenge bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr subnormal war — sie betrug 400—800 ccm —, so gaben wir dem Patienten Diuretin, und zwar 4,0 pro die durch 4 Tage hindurch. Bei dieser Medication schied der Patient 900, 2600, 3700 und am 4. Tage 6400 ccm Harn aus. Nach dieser ausserordentlichen Steigerung der Diurese setzten wir das Mittel aus, gaben Aether. sulf. und Tct. Valerian., dann nach 3 Tagen wieder Digitalis durch 4 Tage hindurch. Die Diurese sank

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 213.

während dieser Medication auf 700 ccm Harn im Tage. Da der objective Befund an dem Patienten unverändert, aber das subjective Befinden schlecht war und der Patient angab, er fühle sich besser, wenn er viel Harn lasse, so gab ich abermals Diuretin; gleichzeitig aber auch Digitalis und Tct. Strophant. abwechselnd. Wieder stieg die tägliche Harnmenge, diesmal bis auf 5000 ccm an und sank nach dem Aussetzen des Diuretin auf 600 ccm.

Eine regelmässige Herzthätigkeit konnte jedoch trotz alledem nicht erzielt werden und am 25. November 1892 starb der Mann plötzlich unter den Erscheinungen der Herzlähmung.

Bei der Autopsie fand sich eine Insufficienz der Aortaklappen, Endarteriitis der Coronararterien, ein leichtes Lungenemphysem, anämische Infarcte und Stauung in den Nieren.

Interessant war nun der Harnbefund während des Krankheitsverlaufes. Es bestand geringe renale Albuminurie, welche sich wie gewöhnlich bei Stauungsniere durch die Unabhängigkeit der Eiweissausscheidung von der Harnmenge auszeichnete. Ich habe auf Grund dieses Verhaltens der Albuminurie und der Regelmässigkeit der täglichen Eisweissausscheidung in einer Arbeit [1]) die Ansicht ausgesprochen, dass die Glomerulusthätigkeit auch normaler Weise einen periodischen Ablauf nehmen dürfte. Weiter ist bemerkenswerth, dass der Nachtharn viel reichlicher und von niedrigerem specifischen Gewichte war als der Tagharn. Das bestand namentlich an Tagen, an welchen Diuretin genommen wurde, aber auch an solchen, wo die Harnausscheidung unbeeinflusst war. Es ist das ein Umstand, den ich schon früher auf eine Besserung der Circulationsverhältnisse in der Niere bezogen habe. Ich habe damals zum Studium der Albuminurie den Harn in bestimmten Zeitabschnitten entleeren lassen und die einzelnen Portionen separat untersucht. Da zeigte sich, dass die bei Nacht ausgeschiedene Harnmenge unter Diuretinwirkung gelegentlich das Zehnfache betrug der in gleicher Zeit bei Tag ausgeschiedenen Menge, und dass das Maximum der Ausscheidung meist in die Zeit nach Mitternacht fiel. Die betreffenden reichlichen Harnportionen hatten ein niedriges specifisches Gewicht (bis 1006, während der Tagharn meist 1020—1026 hatte), sie waren fast farblos oder leicht grünlich und von nur wenig sauerer oder neutraler Reaction. Speciell die ausserordentliche Diurese während der Darreichung von Diuretin veranlasste mich eines Tages, die einzelnen Harnportionen auf den Gehalt von Zucker zu untersuchen und wie erstaunt war ich, als ich in den vorher beschriebenen diluirten Harnen thatsächlich Zucker

1) Die Formen der constanten Albuminurie. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XIV.

fand! Die weitere Beobachtung ergab, dass der Patient an den Tagen, an welchen er Diuretin nahm, Zucker ausschied, und zwar nur während der Nacht, als die Harnmenge excessiv anstieg. Wurde das Diuretin ausgesetzt, so enthielt der Nachtharn des nächsten Tages noch Zucker; am zweitnächsten Tage war der Zucker zugleich mit der Polyurie verschwunden. Bemerkenswerth scheint, dass die Tagharne, welche unter Diuretinwirkung gleichfalls, wenn auch nicht so excessiv gesteigert wurden, zuckerfrei waren.

Was den Nachweis des Zuckers anbelangt, so erwähne ich, dass die betreffenden Harne deutlich rechtsdrehend waren und die gewöhnlichen qualitativen Proben zeigten. Ich hatte meist die Phenylhydrazinprobe mit 200 ccm Harn und sehr sorgfältig angestellt, so dass sich ausserordentlich schöne und typische Phenylglukosazondrusen bildeten. Leider war ich damals nicht in der Lage, eine quantitative Bestimmung zu machen, doch dürfte es sich nur um geringe Zuckermengen gehandelt haben.

In Erinnerung an diese Beobachtung las ich die bereits angeführte Arbeit Jacobj's mit vielem Vergnügen. Jacobj gelang es, durch Coffeïnsulfosäure, sowie durch Coffeïn und Theobromin bei Kaninchen nebst der Steigerung der Harnsecretion auch ein Uebertreten von Zucker in den Harn zu bewirken und er bezieht die Zuckerausscheidung direct auf die diuretische Wirkung dieser Substanzen, indem er annimmt, dass bei genügendem Zuckergehalt des Blutes dieser in den Harn übergehe, sobald durch eines jener Diuretica eine erhebliche Steigerung des Secretionsstromes in den Nieren bewirkt wird.

Ich kann mich dieser Erklärung nur vollkommen anschliessen. Es scheint mir, dass zum Zustandekommen einer pathologischen Glykosurie auch beim Menschen unter der Einwirkung von Diureticis ein vermehrter Zuckergehalt des Blutes nothwendig sei. Denn ich finde in meinen Notizen einige Versuche mit Diuretin an anderen Patienten (darunter ein Fall von multiplen Darmtumoren, dann zwei Fälle von Schrumpfniere und zwei Fälle von intermittirender Albuminurie, in welch' letzteren die tägliche Harncurve gleichfalls umgekehrt war), und es ist mir in diesen Fällen nicht gelungen, Zucker im Harn zu finden.

Ich möchte daher glauben, dass es in dem beobachteten Falle infolge der Herzinsufficienz zu einer Anhäufung von Zucker im Blute gekommen war, welcher durch die Niere zur Ausscheidung gelangte, wenn die Harnmenge durch Diuretin in excessiver Weise gesteigert wurde.

VI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

46. Studien über Entgiftungstherapie.

I. Ueber Entgiftung der Blausäure.

Von

Dr. S. Lang,
Assistenten des Instituts.

Nachdem es gelungen war, das Schicksal kleiner Mengen Blausäure im Organismus zu verfolgen und ihre Umwandlung zu der relativ ungiftigen Thiocyansäure festzustellen [1]), lag es nahe, zu versuchen, ob man auf diesem von der Natur vorgezeichneten Wege eine Entgiftung der in toxischer Dosis in den Körper gelangten Blausäure erreichen könne. Da sich die Umwandlung von Blausäure zu Schwefelblausäure in den Geweben des Körpers vollzieht, war Aussicht vorhanden, die Entgiftung des eingedrungenen Giftes nicht blos im Magen und Darm, sondern auch nach erfolgter Resorption im Blute und den Geweben zu erzielen.

Versuche, bereits resorbirte Blausäure unschädlich zu machen, sind schon von Krohl [2]) und Antal [3]) angestellt worden; ersterer empfahl die Anwendung des Wasserstoffsuperoxydes, welches die Blausäure auch im Blute zu Oxamid umwandeln, letzterer die Kobaltsalze, insbesondere das Kobaltonitrat, welches die Blausäure im Blute in ungiftiges Kobaltcyanid oder Kobaltcyankalium überführen sollte. Auf diese Versuche wird später näher eingegangen werden.

Wie aus den Versuchen von Pascheles [4]) erhellt, kommt na-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 247.

2) Ueber die Behandlung der Bläusäurevergiftung mit Wasserstoffsuperoxyd. Arbeiten des pharmakolog. Institutes zu Dorpat. Bd. VII. 1891. S. 153.

3) Experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Cyanvergiftungen. Physiologische Studien aus Instituten der Universität Budapest. Wiesbaden 1895.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 281.

tiven Eiweisslösungen die Fähigkeit zu, durch Uebertragung ihres Sulfidschwefels auf zugefügte Cyanverbindungen Thiocyansäure zu bilden. Dieser Vorgang muss sich auch im lebenden Organismus abspielen und darin dürfte eine ausreichende Erklärung für die Beobachtung gegeben sein, wonach nicht toxische Cyangaben als Rhodanverbindungen im Harn zur Ausscheidung gelangen. Aus den Versuchen von Pascheles geht aber weiter hervor, dass diese Umwandlung nur allmählich und in geringem Umfange erfolgt. Wenn somit die Eiweisskörper des lebenden Organismus in entsprechender Weise eine entgiftende Wirkung auf resorbirte Blausäure ausüben, so kann dieselbe doch in Hinblick auf die geringe Menge des in der Zeiteinheit durch Abspaltung frei werdenden Sulfidschwefels nur eine geringe sein. Soweit sie reicht, ist der Thierkörper gegen Blausäure immun. Darüber hinaus muss sich die toxische Wirkung je nach Maassgabe der Dosis in wechselnder Intensität und Raschheit geltend machen.

Sollte die Nachahmung des physiologischen Entgiftungsvorganges für die Therapie der Blausäurevergiftung Verwendung finden, so konnte dies nur in der Art angestrebt werden, dass dem Organismus an Stelle der nur langsam ihren Schwefel abgebenden Eiweisskörper, chemische Verbindungen zugeführt wurden, welche in der Zeiteinheit grössere Mengen von Sulfidschwefel abzuspalten gestatteten. In dieser Richtung wurden folgende Körper untersucht:

Schwefelnatrium, Natriumthiosulfat, Methylmercaptan, Methylsulfid, xanthogensaures Natrium, thiacetsaures Natrium, thioglykolsaures Natrium, carbaminthioglykolsaures Natrium, Cysteïn, Cystin und der Schwefelkörper des Spargels.[1])

Versuche an Kaninchen.

1. Versuchsreihe. Die Blausäure wird subcutan, das Gegenmittel intravenös beigebracht.

Das zu den Versuchen verwendete Blausäurepräparat bestand in einer 1 proc. Cyankaliumlösung, deren Gehalt an Blausäure durch Titration nach Liebig bestimmt wurde; die Titration wurde von Zeit zu Zeit wiederholt, da bei längerem Stehen der Gehalt der Lösung sich ändert. Zur Beurtheilung des Entgiftungsvermögens eines Körpers war es nöthig, die sicher tödtliche Dosis Blausäure ganz genau zu kennen. Dieselbe ergab sich in 12 Versuchen an Kaninchen

1) Derselbe war von Prof. Hofmeister dargestellt und mir freundlichst zu einem Versuche überlassen worden. Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 205.

von 900—1700 g Gewicht bei subcutaner Anwendung der Blausäure zu 3 mg pro Kilo; 10 Thiere gingen schon bei einer Dosis von 2—2,5 mg zu Grunde; 3 mg pro Kilo ist also nicht die mittlere, sondern die absolut letale Dosis [1]) und ein Kaninchen, das bei sucutaner Application dieser Menge am Leben bleibt, ist sicher als entgiftet zu betrachten.

In den nachfolgenden Tabellen ist in jenen Versuchen, wo trotz Darreichung der absolut letalen oder einer noch grösseren Giftmenge Erholung eintrat, dieses Ergebniss sowie die angewandte Dosis pro Kilo Thier durch fetten Druck hervorgehoben.

Schwefelnatrium.

Angewandt wurde eine Lösung, die pro 1 ccm 0,88 mg Na_2S enthielt; die Einflösung durch die Vene musste bei der grossen Giftigkeit der Sulfide [2]) nur ganz allmählich erfolgen.

Vers.-Nr.	Gewicht des Thieres in g	Zeit	Blausäure		Schwefelnatrium in ccm	Erscheinungen	Ergebniss
			in mg	pro Kilo			
1	1310	9 h 52 m	—	—	4		
		10 h — m	3,12	2,44	2		
		10 h 2 m bis 11 h 4 m	—	—	27	Keine Erscheinungen.	
		11 h 4 m	3,9	3	—		
		11 h 4 m bis 11 h 43 m	—	—	17	Fehlende Cornealreflexe, Dyspnoe.	
				Im ganzen **5,44**	50 ccm = 0,044 g		**Erholg.**
2	1190	3 h 48 m bis 3 h 56 m	—	—	9		
		4 h — m	3,9	**3,39**	—		
		4 h 2 m bis 4 h 40 m	—	—	33	Reflexlos.	
					Im ganzen 0,036 g	4 h 40 m Wiederkehr der Reflexe.	
							Schliesslich **Erholung.**

Natriumthiosulfat.

Verwendet wurden Lösungen verschiedenen Gehalts. In den Tabellen ist bei den einzelnen Versuchen die angewandte Concentration auf wasserfreies Salz berechnet in Klammer begesetzt.

1) Ein weiteres statistisches Material für die Tödtlichkeit dieser Dosis liefern jene Versuche (ungefähr 20), in welchen das versuchte Antidot sich unwirksam erwies und diese Dosis stets den Tod herbeiführte.

2) J. Pohl, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. S. 1.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure in mg	Blausäure pr. Kil.	Thiosulfat in ccm	Erscheinungen	Endergebniss
					(1 ccm = 3 mg)		
3	1310	4 h — m bis 4 h 24 m	—	—	10		
		4 h 25 m	3,9	3	—	Reflexlosigkeit.	
		4 h 26 m bis 4 h 45 m	—	—	30		
							Erholung.
					(1 ccm = 6 mg)		
4	1220	3 h 50 m bis 3 h 55 m	—	—	5		
		3 h 55 m	5,89	4,8	—	Reflexe erhalten.	
		3 h 56 m bis 4 h 41 m	—	—	30		
		4 h 42 m	3,9	3,2	—		
		4 h 42 m bis 4 h 56 m	—	—	8		
							Erholung.
					(1 ccm = 0,012 g)		
5	1220	3 h 35 m bis 3 h 39 m	—	—	8		
		3 h 39 m	7,8	6,3	—		
		3 h 39 m bis 3 h 45 m	—	—	13	Athmung sistirt, tritt jedoch spontan wieder auf.	
		4 h 16 m	—	—	17		
					Im ganzen 0,456 g		
							Erholung.
6	1760	10 h 24 m bis 10 h 28 m	—	—	6		
		10 h 28 m	9,79	5,5	—		
		10 h 29 m bis 11 h — m	—	—	42	Dyspnoe, Krämpfe, Reflexlosigkeit.	
					Im ganzen 0,576 g		
							allmähliche **Erholung.**
					(1 ccm = 0,031 g		
7	1150	4 h 30 m bis 4 h 33 m	—	—	8		
		4 h 33 m	5,7	4	—		
		4 h 36 m bis 4 h 46 m	—	—	24		
		4 h 46 m	3,8	3,2	—		
		4 h 46 m bis 4 h 59 m	—	—	5	Keine Erscheinungen.	
		4 h 59 m	3,8	3,2	—		
		4 h 59 m bis 5 h 20 m	—	—	8		
		5 h 20 m	3,8	3,2	—		
		5 h 20 m bis 5 h 30 m	—	—	5	Dyspnoe, Krämpfe.	
					Im ganzen 1,55 g		
							Tod

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiosulfat in ccm	Erscheinungen	Endergebniss
			in mg	pr. Kil.			
8	890	4 h 45 m bis 4 h 59 m	—	—	25		
		4 h 59 m	3,8	**4,2**	—		
		4 h 59 m bis 5 h 14 m	—	—	13		
		5 h 15 m	7,6	**8,4**	—	Krämpfe, Dyspnoe, aussetzende Athmung; 5 h 45 m allmähliche Besserung.	
		5 h 15 m bis 5 h 25 m	—	—	11 Im ganzen 0,151 g (1 ccm = 0,01 g)		**Erholung.**
9	1000	4 h 45 m	5,8	5,8	—		
		4 h 45½ m bis 4 h 55 m	—	—	36 ccm = 1,4 g	Krämpfe, keine Reflexe.	Tod
10	1450	5 h 6 m	7,9	**5,4**	—	Beschleunigte Resp. Heftige Krämpfe, erloschene Reflexe, 5 h 35 m Wiederkehren d. Reflexe.	
		5 h 7 m bis 5 h 30 m	—	—	40 ccm = 1,6 g		**Erholung.**
11	1350	10 h 10 m bis 10 h 30 m	—	—	50 ccm = 2 g		
		10 h 30½ m	9,92	7,3	—	Krämpfe, Dyspnoe. Flache und seltene Athmung.	11 h 15 m Tod

Auf die genauere Wiedergabe der mit Methylmercaptan [1]), Aethylsulfid, xanthogensaurem Natrium, thioglykolsaurem Natrium, carbaminthioglykolsaurem Natrium und dem Schwefelkörper des Spargels angestellten Versuche glaube ich verzichten zu können, da diese Stoffe nach Anwendung der tödtlichen Blausäuremenge weder eine Veränderung im Ablauf der Vergiftung noch eine merkliche Verzögerung des letalen Ausgangs zu erzielen vermochten.

Nur als Beispiel solcher negativ verlaufenen Versuche seien die mit Thiacetsäure ausgeführten mitgetheilt.

1) Die Beibringung des Methylmercaptans erfolgte wegen seiner Giftigkeit nicht intravenös, sondern subcutan (vgl. L. Rekowski, Archives des sciences biolog. de St. Petersbourg. II. p. 205).

Thiacetsäure ($CH_3.CO.SH$).

Verwendet wurde eine 1 proc. mit Natriumcarbonat neutralisirte Lösung. Die intravenös beigebrachte Menge überstieg nicht 0,25 g. Diese Vorsicht empfahl sich im Hinblick auf die immerhin beachtenswerthe Giftigkeit der Substanz, von welcher 0,65 g im Laufe einer halben Stunde einem Kaninchen von 820 g beigebracht, dasselbe unter Pulsverlangsamung, erst beschleunigter, dann aussetzender Athmung, Zuckungen, Opisthotonus getödtet hatten.

Bemerkt sei, dass Thiacetsäure im Reagensglase mit Cyankalium bei 40° zusammengebracht, leicht Rhodan bildet.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiacetsäure in ccm	Erscheinungen	Endergebniss
			in mg	pr. Kil.			
20	1400	5 h 36 m bis 5 h 50 m	—	—	11		
		5 h 50 m	4,3	3	—	Dyspnoe, Krämpfe, Respiration aussetzend, Luftschnappen.	
		5 h 51 m bis 6 h 9 m	—	—	14		
							6 h 13 m Tod.
21	1220	5 h 33 m bis 5 h 54 m	—	—	16		
		5 h 54 m	3,5	3	—	Krämpfe, Dyspnoe, Opisthotonus.	
		5 h 56 m bis 6 h 3 m	—	—	8		
							6 h 8 m Tod.
22	1320	5 h — m bis 5 h 25 m	—	—	10		
		5 h 25 m	3,97	3	—	Dyspnoe, Krämpfe	
		5 h 27 m bis 5 h 32 m	—	—	3		
		5 h 35 m	—	—	—	Lungenödem.	
							Tod.

Von Interesse scheint noch je ein mit Cystin und Cysteïn ausgeführter Versuch, weil man Grund hat, diese Producte des intermediären Stoffwechsels als dem schwefelhaltigen Kern der Eiweissstoffe besonders nahestehend anzusehen.

Cysteïn.

Dargestellt aus Cystin durch Reduction mit Zinn und Salzsäure. 0,584 g salzsaures Cysteïn werden in 58 ccm physiolog. Kochsalzlösung gelöst und mit Na_2CO_3 neutralisirt.

Versuch 33. Kaninchen 950 g (let. Dos. = 2,85 mg HCN) erhält 11 h. 15 m. 2,9 mg HCN subcutan; hierauf bis 11 h. 35 m. 20 ccm der Cysteïnlösung intravenös. 11 h. 25 m. Krämpfe, 11 h. 30 m. Reflexe erloschen, 11 h. 40 m. seltene Athmung, dann Wiederkehr der Reflexe, Laufbewegungen; Tod im Laufe des Nachmittags. Es war somit das tödtliche Ende auffallend spät eingetreten.

Cystin.

0,22 g Cystin werden in Na_2CO_3 gelöst und mit phys. Kochsalzlösung verdünnt.

Versuch 34. Kaninchen 1150 g (letale Dosis = 3,4 mg) erhält

4 h. 19 m. 3,5 mg HCN subcutan, hierauf 0,22 g Cystin intravenös; es treten zwar die schwersten Vergiftungssymptome auf (Krämpfe, Opisthotonus, Reflexlosigkeit), die jedoch im Laufe einer Stunde allmählich weichen. Um 6 h. vollkommene Erholung.

Von allen versuchten Stoffen erwies sich also blos das Schwefelnatrium und Natriumthiosulfat als ausgiebig wirksam; ersteres beansprucht als Antidot nur ein theoretisches Interesse, da es sehr giftig ist und die Beibringung nur in sehr verdünnten Lösungen und allmählich stattfinden kann; es wurde daher von weiteren Versuchen mit diesem Mittel Abstand genommen. Mit Hilfe des Thiosulfats jedoch war es möglich, das zwei- bis dreifache der tödtlichen Dosis unschädlich zu machen, besonders in jenen Fällen mit Sicherheit, in welchen ein kleiner Vorrath von Natriumthiosulfat dem Thiere bereits vor Application der Blausäure zugeführt worden war. Durch präventive Darreichung grösserer Mengen von Thiosulfat grössere Mengen von Blausäure als die angeführten unschädlich zu machen, gelang nicht (Vers. 11), der Ablauf der Vergiftung wurde nur über längere Zeit hinausgezogen. Der ausgesprochenen antidotarischen Wirkung dieser beiden Stoffe gegenüber kommen die durch Cysteïn erzielte Hinausschiebung des letalen Endes und die durch Cystin anscheinend bewirkte Wiederherstellung kaum in Betracht. Sollte diesen Stoffen eine Entgiftungswirkung zukommen, was sich nach diesen zwei einzelnen Versuchen nicht mit voller Sicherheit behaupten lässt — und bei der Kostbarkeit dieser Substanzen musste von weiteren Versuchen in dieser Richtung abgesehen werden —, so kann sie nur eine geringe sein, da sie wohl das tödtliche Ende, nicht aber das Auftreten der schwersten Vergiftungssymptome zu verhindern vermochte; das Thiosulfat schwächt hingegen unter gleichen Verhältnissen die Erscheinungen ausserordentlich ab, unter Umständen (vgl. Vers. 4) bis zum Verschwinden.

Des Vergleiches wegen wurde eine Anzahl von Versuchen über die antidotarische Wirkung des von Antal empfohlenen Kobalts bei gleicher Anordnung, — Blausäure subcutan, Kobalt intravenös — ausgeführt, da Antal nur über die Wirkung des subcutan oder innerlich verabreichten Kobalts berichtet. Die zur intravenösen Injection benützte Kobaltlösung bestand anfangs in weinsaurem Kobaltoxydul-Natron, das nach der Vorschrift Stuart's [1]) dargestellt wurde, später in Kobaltonitrat, da sich zeigte, dass Kobaltoxydulsalze native Eiweisslösungen nicht fällen.

1) Ueber den Einfluss der Nickel- und Kobaltverbindungen auf den thierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. S. 151.

Weinsaures Kobaltoyxdulnatron.

Die Lösung enthielt in 1 ccm 0,5 mg CoO. 20 ccm dieser Lösung einem 1100 g schweren Kaninchen intravenös beigebracht, veranlasssn keinerlei Symptome.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Weinsaures Kobaltoxydulnatron in ccm	Erscheinungen	Endergebniss
			in mg	pr. Kil.			
35	1200	10 h 45 m bis 11 h — m	—	—	10		
		11 h — m	3,57	3	—	Keine Erschein.	
		11 h 1 m bis 11 h 16 m	—	—	5 Im ganzen 0,0075 g CoO		
		11 h 33 m	—	—	—	Dyspnoe, die Extremitäten paretisch, gleiten aus, Thier fällt um, Reflexe schwach.	
		11 h 50 m	—	—	—	Rollkrämpfe, dann	vollkommene Erholung.
36	1000	4 h 15 m bis 4 h 33 m	—	—	13	Bis 5 h 10 m keine Erscheinungen; dann Parese d. Extremitäten, Dyspnoe, Rollkrämpfe, erhöhte Reflexerregbarkeit, in Pausen von Krämpfen unterbrochen; starke Dyspnoe. 7½ h Abends lebt das Thier noch; wird am nächsten Morgen todt gefunden.	
		4 h 33 m	3,97	3,97	—		
		4 h 33 m bis 5 h 10 m	—	—	7 Im ganzen 0,01 g CoO		Tod.
37	1400	4 h 18 m	4,2	3	—	R. = 42	
		4 h 18 m bis 4 h 39 m	—	—	19	R. = 66	
		4 h 39 m bis 4 h 45 m	—	—	6	R. = 69	
		5 h 25 m	—	—	—	R. = 71	
		5 h 30 m	—	—	—	Das Thier wird losgebunden, ist munter. Parese d. Extremitäten, Rollkrämpfe, Laufbewegungen.	
		6 h 45 m	—	—	—		Erholung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Kobalt durch die Vene beigebracht bei der sonst letalen Dosis von 3 mg Blausäure

pro Kilo den Tod abzuwenden im Stande ist, über diese Grenze hinaus aber keine erhebliche Wirksamkeit entfaltet.

Dass das Kobaltcyanid und Kobaltcyankalium, wie Antal angiebt, ungiftig ist, kann ich durch eigene Versuche völlig bestätigen.

Versuch 38. Kaninchen 1000 g, erhält eine Mischung von 10 ccm 1 proc. Kobaltochloridlösung und 7,9 mg HCN per os. Keine Erscheinungen, bleibt leben.

Versuch 39. Kaninchen 1500 g erhält die gleiche Mischung subcutan. Keine Erscheinungen.

Versuch 40. Kobaltonitrat (1 proc.) wurde mit Cyankalium versetzt, bis das entstandene Kobaltcyanid sich gelöst hatte, hierauf Co $(NO_3)_2$ im starken Ueberschuss zugesetzt, filtrirt und der Niederschlag von Kobaltcyanid einem Kaninchen subcutan gegeben. Thier bleibt wohl.

Versuch 41. Kobaltonitrat (1 proc.) wurde mit Cyankalium versetzt, bis ein starker Niederschlag von Co $(CN)_2$ entstand, hierauf soviel Cyankalium zugesetzt, bis der Niederschlag zum grössten Theile gelöst ist, von dem Rest abfiltrirt und die klare Lösung von Kobalticyankalium subcutan einem Kaninchen injicirt. Keine Erscheinungen, das Thier bleibt am Leben.

Dieses Verhalten lässt die Vorstellung Antal's über das Zustandekommen dieser Entgiftung durch einen rein chemischen Vorgang begründet erscheinen. Danach wäre die Bildung des ungiftigen Doppelsalzes beim Zusammentreffen von Blausäure und Kobaltsalzen in den Körpersäften von der Mitwirkung physiologischer Vorgänge unabhängig. Immerhin erscheint noch eine andere Vorstellung zulässig. Wie schon Stuart erwähnt, gelangt das beigebrachte Kobalt im Harn in Form einer Verbindung zur Ausscheidung, die sich gegen Reagenzien wie eine der zahlreichen Kobaltaminverbindungen verhält. Es konnte nun daran gedacht werden, dass diese im Organismus entstehende bisher nicht näher bekannte Verbindung die Trägerin der Entgiftung sei. Zur Prüfung dieser Vermuthung wurde der Harn eines Kaninchens, welches 20 ccm 1 proc. Kobaltonitratlösung subcutan erhalten hatte, gesammelt (20 ccm) aufs doppelte verdünnt und als Gegenmittel beigebracht.

Versuch 42. Kaninchen 1500 g (letale Dosis 4,5 mg HCN) erhält 5 h. 35 m. 4,5 mg HCN subcutan; hierauf bis 5 h. 56 m. die erwähnte Kobaltharnlösung intravenös. Das Thier zeigt keine Erscheinungen und bleibt am Leben.

Das Ergebniss dieses Versuches lässt auch diese zweite Vorstellung berechtigt erscheinen. Da jedoch Antal Versuche über die Kobaltwirkung in Aussicht stellt, die möglicherweise auch die Natur der ausgeschiedenen Kobaltverbindung betreffen werden, habe ich

von der Fortführung dieser Beobachtungen abgesehen und will nur bemerken, dass ein gelegentlicher Versuch mit Luteokobaltchlorid eine antidotarische Wirkung nicht erkennen liess.

2. Versuchsreihe. Sowohl die Blausäure als das Gegengift werden subcutan beigebracht.

Natriumthiosulfat.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiosulfat		Erscheinungen	Ergebniss
			in mg	pr. Kil.	in g	pr. Kil.		
43	900	4 h 30 m	2,7	3	0,1	0,11		
		4 h 34 m	—	—	—	—	Krämpfe, Dyspnoe, Erholung.	
		5 h Abends	—	—	—	—		Tod.
44	980	4 h 5 m	1,9	2	—	—		
		4 h 6 m	—	—	0,1	0,1		
		4 h 10 m	—	—	—	—		Tod.
45	1760	10 h 10 m	3,9	2,2	—	—		
		10 h 11 m	—	—	0,1	0,06		
		10 h 20 m	—	—	—	—		Tod.
46	950	4 h 6 m	—	—	1	1		
		4 h 26 m	3,97	4	—	—		
		4 h 30 m	—	—	—	—	Krämpfe, Dyspnoe; dann Besserung und durch ein Stadium von Nacherscheinungen.	**Erholung.**
47	1850	3 h 59 m	5,5	3	—	—		
		4 h — m	—	—	2,5	1,3		
		4 h 7 m	—	—	—	—	Krämpfe.	Tod.
48	1350	10 h 12 m	—	—	1	—		
		10 h 22 m	—	—	0,5	1,1		
		10 h 24 m	7,9	5,8	—	—		
		10 h 34 m	—	—	—	—		Tod.

Wie voranstehende Versuche zeigen ist der auf diesem Wege zu erzielende Erfolg nahezu Null. Die Ursache hiervon kann nur in der viel langsameren Resorption subcutan gegebenen Thiosulfats gegenüber der ungemein rasch erfolgenden Resorption subcutan gegebener Blausäure liegen. Dafür spricht Versuch 46; wenn man das Thiosulfat einige Zeit vor Beibringung der Blausäure giebt, so gelingt es, die tödtliche Dosis und etwas darüber zu entgiften.

Aehnlich verhält es sich auch mit der Entgiftungsfähigkeit subcutan angewandten Kobalts. Die Versuche Antals in dieser Richtung, die durchwegs positive Resultate ergaben, sind in der Weise ausgeführt, dass das Kobaltonitrat vor Application der Blausäure ge-

geben wurde. Ich kann die Richtigkeit dieser Angabe bestätigen, insofern auch ich die eben tödtliche Dosis Blausäure nach vorgängiger subcutaner Beibringung von Kobalt unschädlich fand; hingegen wird durch nachher angewendetes Kobalt die in letaler Dosis subcutan beigebrachte Blausäure nicht sicher paralysirt.

Versuch 49. Kaninchen 950 g (let. Dosis = 2,8 mg) erhält 4 h. 24 m. 3 mg HCN subcutan; hierauf 8 ccm 1 proc. Kobaltonitratlösung subcutan. 4 h. 28 m. Krämpfe, 5 h. 4 m. Lauf- und Rollkrämpfe, Dyspnoe; allmähliche Erholung.

Versuch 50. Kaninchen 1600 g (let. Dos. = 4,9 mg) 10 h. 47 m. 4,7 mg HCN subcutan; hierauf 8 ccm 1 proc. $Co(NO_3)_2$ subcutan. 10 h. 55 m. Dyspnoe. 11 h. 30 m. nach einem Stadium scheinbarer Erholung Trismus, Rollkrämpfe, gesteigerte Reflexerregbarkeit. 11 h. 40 m. Tod.

Ebensowenig erfolgreich erwies sich die Anwendung des Wasserstoffsuperoxydes.[1]) Selbst bei Dosen von Blausäure, die unter der absolut letalen Grenze lagen, trat trotz subcutaner Injection einer wirksamen Wasserstoffsuperoxydlösung der Tod ein.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure pro Kilo	Wasserstoffsuperoxyd in ccm	Erscheinungen	Endergebniss
51	1100	11 h 22 m	2,18	—		
		11 h 22½ m	—	1		
		11 h 23 m	—	1		
		11 h 27 m	—	—	Krämpfe.	
		11 h 28 m	—	1	Fehlen der Cornealreflexe.	
		11 h 31 m	—	1		
		11 h 35 m	—	—	In Pausen treten Krämpfe auf, Opisthotonus.	
		12 h — m	—	—	Mühsame Respiration.	
		12 h 40 m	—	—		Tod (nach 78 Min.)
52	1070	4 h 18 m	2,6	—		
		4 h 18½ m	—	1		
		4 h 19 m	—	1	Dyspnoe.	
		4 h 26 m	—	1	Cornealreflexe verschwunden.	
		4 h 28 m	—	1	Krämpfe.	
		4 h 36 m	—	—	Rückkehr der Cornealreflexe. Epileptiforme Krämpfe, Laufbewegungen, Opisthotonus, Dyspnoe.	Tod Abends.
53	1080	10 h 46 m	2,9	—		
		10 h 47 m	—	1		
		10 h 50 m	—	1		
		10 h 52 m	—	—	Krämpfe.	
		10 h 55 m	—	1		
		10 h 59 m	—	1		
		11 h 15 m	—	1	Seltene Respiration.	
		11 h 25 m	—	—		Tod (nach 39 Min.)

1) Das benutzte Wasserstoffsuperoxyd war chemisch rein.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure pro Kilo	Wasserstoffsuperoxyd in ccm	Erscheinungen	Endergebniss
54	720	4 h 39 m	3	—		
		4 h 40 m	—	1		
		4 h 44 m	—	1	Dyspnoe.	
		4 h 46 m	—	1		
		5 h — m	—	—		Tod (nach 21 Min.)

Der Widerspruch im Ablauf dieser Versuche gegenüber Krohl's Ergebnissen erklärt sich daraus, dass Krohl in, wie es scheint, missverständlicher Auffassung einer Angabe Geppert's [1]) 1 mg pro Kilo Thier sowohl für subcutan, als per os angewandte Blausäure als sicher tödtlich annahm, eine Dosis, die etwa $^1/_3$ der wirklich benöthigten darstellt.

3. Versuchsreihe. Die Blausäure wird per os, das Antidot subcutan beigebracht.

Die entgiftende Wirkung des Thiosulfats tritt am deutlichsten in jenem Falle hervor, der practisch am meisten Bedeutung besitzt, nämlich bei der Anwendung der Blausäure vom Magen aus. Für diese Versuchsreihe war die Bestimmung der tödtlichen Dosis per os beigebrachter Blausäure nöthig; dieselbe ergab sich fast genau zu 4 mg Blausäure (als Cyankalium angewandt) pro Kilo Kaninchen.[2]) Dieser Befund steht in Uebereinstimmung mit der Angabe von Kóssa, der 1 cg CNK (= 0,004 g HCN) als tödtliche Dosis bezeichnet, sowie mit den Ergebnissen der Controlexperimente Antal's. Die Wirkung des Natriumthiosulfats als Antidot subcutan gegeben, zeigt folgende Tabelle:

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiosulfat		Erscheinungen	Ergebniss
			in mg	pr. Kil.	in g	pr. Kil.		
55	1050	10 h 45 m	7,9	7,5	—	—		
		10 h 46 m	—	—	1	0,95	**Keine Erscheinungen.**	
56	1150	5 h 30 m	8,5	7,4	—	—		
		5 h 32 m	—	—	1	0,86	Geringe Dyspnoe.	**Erholung.**

1) Der citirten Stelle (Wesen der Blausäurevergiftung S. 32) ist ausdrücklich zu entnehmen, dass Geppert 1 mg pro Kilo Thier subcutan injicirte, um die Vergiftungserscheinungen so lange als möglich hinauszuziehen. In diesem Falle „zieht die lange Reihe der Symptome langsam heran und verschwindet ebenso wieder, und diese langsamen Vergiftungen sind für den vorliegenden Zweck nöthig.“

2) Nur in einem Versuche unter 7 wurde auch nach Anwendung dieser Dosis (ohne Antidot) Erholung beobachtet.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiosulfat		Erscheinungen	Ergebnis
			in mg	pr. Kil.	in g	pr. Kil.		
57	1220	4 h 55 m	11,9	**9,7**	—	—		
		4 h 56 m	—	—	1,5	1,3	Das Thier sitzt still, athmet etwas angestrengt, Zittern.	
		5 h 7 m	—	—	—	—		**Erholung.**
58	1360	10 h 14 m	15,8	**11,6**	—	—		
		10 h 15 m	—	—	1,8	1,3	Das Thier sitzt einige Zeit ruhig, etwas Dyspnoe.	
		10 h 30 m	—	—	—	—		**Erholung.**
59	850	9 h 28 m	19,8	23,2	—	—		
		9 h 29 m	—	—	1,5	1,8		
		9 h 30 m	—	—	—	—	Krämpfe, Dyspnoe.	
		9 h 34 m	—	—	—	—		Tod.
60	1070	4 h 54 m	19,8	18,5	—	—		
		4 h 55 m	—	—	3,75	3,5		
		4 h 59 m	—	—	—	—	Schreien, Krämpfe.	
		5 h 4 m	—	—	—	—		Tod.
61	1270	4 h 12 m	19,8	15,6	—	—		
		4 h 13 m	—	—	2	1,6	Dyspnoe, Reflexe fehlen.	
		4 h 14 m	—	—	—	—		
		4 h 22 m	—	—	—	—		Tod.
62	1050	10 h 5 m	15,8	**15**	—	—		
		10 h 6 m	—	—	2,4	2,2		
		10 h 7 m	—	—	—	—	Krämpfe, Dyspnoe.	**Erholung.**
63	1350	4 h 44 m	19,8	14,8	—	—		
		4 h 45 m	—	—	2	1,48		
		4 h 55 m	—	—	—	—	Krämpfe.	Tod.
64	900	10 h 45 m	13	14,4	—	—		
		10 h 46 m	—	—	2	2,2		
		10 h 54 m	—	—	—	—	Krämpfe, Dyspnoe.	Tod.
65	1350	5 h 40 m	—	—	1	0,74		
		5 h 46 m	—	—	0,5	—		
		5 h 55 m	23,8	**17,6**	—	—	Thier sitzt ruhig.	**Keinerlei Erscheinungen.**
66	1550	4 h 38 m	—	—	1,5	—		
		5 h 10 m	—	—	0,5	—		
		5 h 16 m	39,7	25	—	—		
		5 h 24 m	—	—	—	—	Krampfanfall.	
		5 h 28 m	—	—	—	—	Dyspnoe.	
		5 h 35 m	—	—	—	—		Tod.

Das Natriumthiosulfat vermag also auf diese Weise angewendet, das 3- bis 4fache der tödtlichen Dosis unschädlich zu machen.

Cysteïn und Cystin erwiesen sich bei dieser Art des Versuchs als wirkungslos:

Versuch 67. Kaninchen 1400 g (let. Dos. = 5,6 mg HCN) erhält 10 h. 15 m. 5,6 mg HCN per os; hierauf bis 10 h. 28 m. 40 ccm einer 1proc. Lösung von salzsaurem Cysteïn intravenös. 10 h. 17 m. Krämpfe. 10 h. 27 m. Reflexe verschwunden. 10 h. 30 m. Tod.

Versuch 68. Kaninchen 1670 g (let. Dos. 6,68 mg HCN) erhält

5 h. 45 m. 6,68 mg HCN per os. 0,36 Cystin intravenös. 5 h. 52 m. Krämpfe, Dyspnoe, welche bis zum Tode, 6 h. 30 m., andauert.

Ueber die Verwendbarkeit des Kobaltnitrats bei gleicher Versuchsanordnung bringt Antal nur zwei an Kaninchen ausgeführte Versuche, aus denen hervorgeht, dass subcutane Kobaltzufuhr die Wirkung von 10 Minuten später in eben tödtlicher Dosis beigebrachter Blausäure aufzuheben vermag und einen Hundeversuch, in welchem das 2½ fache der letalen Dosis durch nachher subcutan applicirtes Kobalt unwirksam gemacht wurde.

Inwiefern auch bei Kaninchen nachträglich zugeführtes Kobaltsalz wirksam ist, habe ich in nachstehenden Versuchen geprüft.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Kobaltonitrat	Erscheinungen	Endergebniss
			in mg	pr. Kil.			
69	1000	11 h 43 m	4	4			
					15 ccm einer 1 proc. Lösg.		**Keine Erscheinungen.**
70	1000	5 h 15 m	6	6			
					15 ccm einer 1 proc. Lösg.		**Keine Erscheinungen.**
71	1120	6 h 15 m	7,8	7			
					13 ccm einer 1 proc. Lösg.	Krämpfe, Dyspnoe.	
		6 h 45 m	—	—			Tod.
72	1350 Parallelversuch zu Vers. Nr. 58.	10 h 36 m	15,8	11			
					20 ccm einer 1 proc. Lösg.		
		10 h 50 m	—	—		Krämpfe.	
		10 h 56 m	—	—			Tod.

Wasserstoffsuperoxyd erweist sich auch bei dieser Versuchsanordnung als unwirksam.

Versuch 73. Kaninchen 1050 g erhält
10 h. 15 m. 4 mg HCN per os.
10 h. 16 m. 2 ccm H_2O_2 subcutan.
10 h. 24 m. Krämpfe.
10 h. 25 m. 1 ccm H_2O_2.
10 h. 26 m. 1 = =
10 h. 29 m. 1 = =
10 h. 30 m. Tod.

4. Versuchsreihe. Die Blausäure wird per os, das Antidot intravenös beigebracht.

Wie zu erwarten war, stellte sich die entgiftende Wirkung des Thiosulfats bei dieser Versuchsanordnung noch deutlicher dar als bei subcutaner Darreichung.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiosulfat	Erscheinungen	Endergebniss
			in mg	pr. Kil.			
74	1300[1]	5 h 22 m 5 h 22 m bis 6 h — m	19,8 —	**15,2** —	35 ccm einer 5proc. Lösg.	Das losgebundene Thier sitzt sofort, zeigt	**keine Erscheinungen.**
75	1170	5 h 20 m 5 h 21 m	19,8 —	**16,9** —	6 ccm einer 5 proc. Lösg. intravenös, dann 2 g in 8 ccm H_2O subcutan.	Etw. Dyspnoe.	**Erholg.**
76	1200	9 h 55 m 9 h 56 m bis 10 h 20 m	19,8 —	16,6 —	40 ccm einer 5proc. Lösg.	Dyspnoe, leichte Parese, Nachm. Erholung, Abends starke Dyspnoe.	Tod.
77	1900	5 h 15 m 5 h 16 m bis 5 h 25 m	39,7 —	**20,8** —	45 ccm einer 4proc. Lösg.	Dyspnoe, die bis 5 h 25 m andauert, Reflexe erhalten.	**Erholg.**
78	1020	10 h 31 m 10 h 31 m bis 10 h 43 m	39,7 —	38,9 —	50 ccm	Krämpfe, Dyspnoe, Reflexlosigkeit.	Tod.
79	1070	6 h 2 m 6 h 2 m bis 6 h 7 m	23,8 —	22 —	30 ccm	Krämpfe, Lungenödem.	Tod.

5. Versuchsreihe. Blausäure und Antidot werden per os beigebracht.

Da die Einwirkung des Thiosulfats auf Cyankalium in der Eprouvette nur langsam abläuft, war nicht zu erwarten, dass in den Magen gelangte Blausäure bei ihrer grossen Resorbirbarkeit lange genug darin verweilt, um der Einwirkung nachträglich beigebrachten Thiosulfats in erheblicherem Umfang zu unterliegen. Immerhin war auch hier eine auffallende Beeinflussung und zwar eine Entgiftung bis zum $1^1/_2$ fachen der absolut tödtlichen Dosis erkennbar.

1) Dasselbe Thier ging 2 Tage später nach 5,2 mg HCN per os zu Grunde.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Natriumthiosulfat		Erscheinungen	Ergebniss
			in mg	pr. Kil.	in g	pr. Kil.		
80	1100	4 h 46 m	4,4	4	—	—		
		4 h 47 m	—	—	1	0,99	Athmet etwas angestrengt, sonst	**keine Erscheinungen.**
81	1150	5 h 33 m	6,9	6	—	—		
		5 h 34 m	—	—	1	0,9	Geringe Dyspnoe, dann	**Erholung.**
82	1000	6 h 22 m	6	6	—	—		
		6 h 23 m	—	—	1,25	1,25		**Keine Erscheinungen.**
83	1300	5 h 58 m	9,1	7	—	—		
		5 h 59 m	—	—	1,25	0,96		
		6 h 7 m bis 6 h 10 m	—	—	—	—	Starke Dyspnoe, Laufbewegungen.	
		6 h 14 m	—	—	—	—		Tod.
84	1100	9 h 43 m	7,9	7,1	—	—		
		9 h 44 m	—	—	1,25	1,1		
		9 h 50 m	—	—	—	—	Zittern, Unruhe.	**Erholung.**
85	1450	10 h 9 m	15,8	10,8	—	—		
		10 h 10 m	—	—	1,75	1,2		
		10 h 14 m	—	—	—	—	Thier stürzt zusammen, Dyspnoe, Rollkrämpfe, Laufbewegungen.	
		10 h 27 m	—	—	—	—		Tod.

Bei Application des Kobalts per os ist nach Antal's Versuchen die Entgiftung eine prompte. Ich kann dies im ganzen bestätigen, erhielt jedoch nicht durchaus positive Resultate. Es hängt dies jedenfalls davon ab, ob sich Kobalt- und Blausäurelösung im Magen ausreichend mischen.

Versuch 86 Kaninchen 1400 g (let. Dos. = 5,6 mg HCN) erhält 4 h. 44 m. 7,8 mg HCN per os. (5,5 pro Kilo); darauf 20 ccm einer 1 proc. Kobaltlösung per os. 4 h. 50 m. Hinfallen, 4 h. 52 m. Dyspnoe, ohne Reflexe, 4 h. 54 m. Tod.

Versuch 87. Kaninchen 1650 g (let. Dos. = 6,6 mg HCN) erhält 4 h. 44 m. 11,9 mg HCN per os'(7,2 mg pro Kilo); darauf 30 ccm 1 proc. Kobaltonitratlösung 4 h. 59 m. das Thier sitzt ruhig, athmet dyspnoisch 6 h. Thier wohl. Erholung.

Versuch 88. Kaninchen 1100 g (let. Dos. = 4,4 mg HCN) erhält 6 h. 13 m. 7,8 mg HCN per os (7,0 pro Kilo); darauf 20 ccm 1 proc. $Co(NO_3)_2$-lösung per os. 6 h. 20 m. Krämpfe, 6 h. 28 m. Tod.

Das von Kóssa[1]) empfohlene Kaliumpermanganat fand ich in seiner Wirkung mindestens unsicher.

1) Ueber ein chemisches Gegenmittel bei Cyanvergiftungen. Ungar. Archiv für Medicin.

Versuch 89. Kaninchen 1200 g (let. Dos. = 4,8 mg) erhält 10 h. 59 m. 9,9 mg HCN per os; hierauf 10 ccm 2 proc. Kaliumpermanganatlösung per os. 11 h. 3 m. Krämpfe, Dyspnoe. 11 h. 15 m. Tod.

Versuch 90. Kaninchen 900 g erhält 11 h. 15 m. 30 ccm 2 proc. Kaliumpermanganatlösung per os, darauf 9,9 mg HCN per os; noch während des Nachspülens erfolgt der Tod.

Versuch 91. Kaninchen 1550 g (let. Dos. = 6,2 mg) erhält 5 h. 30 m. 7,9 mg HCN (4,3 mg pro Kilo) per os; darauf 50 ccm 1 proc. Kaliumpermanganatlösnng per os. Krämpfe, Dyspnoe, die andauert, bis um 7 h. der Tod eintritt.

Veruch 92. Kaninchen 1000 g (let. Dos. = 4 mg) erhält 4,1 mg HCN per os; darauf 1 g Kaliumpermanganat in 50 ccm Wasser. Nach 12. Minuten trat unter dem bekannten Vergiftungsbilde der Tod ein.

Dass das Kaliumpermanganat die im Magen vorhandene Blausäure zerstören kann, ist ja bei der Wirkung dieses Körpers durchaus wahrscheinlich [1]; dazu ist aber nöthig, dass es noch unzersetzt mit der Blausäure im Magen zusammentrifft, eine Bedingung, die gewiss nicht in allen Fällen gegeben ist; überdies vollzieht sich die Einwirkung des Kaliumpermanganats auf die Blausäure nicht mit der für diesen Zweck besonders wünschenswerthen Raschheit.

Versuche an Hunden.

Um zu sehen, ob die am Kaninchen gewonnenen Ergebnisse auch für andere Warmblüter Geltung haben, wurde eine Anzahl von Versuchen an Hunden angestellt. Es wurde dabei die Versuchsanordnung gewählt, die dem ärztlichen Interesse am nächsten liegt — Beibringung der Blausäure per os.

Voraus ging die Bestimmung der absolut letalen Dosis für mittelgrosse Hunde bei innerer Verabreichung. In einer Anzahl von Versuchen wurde sie zu 4 mg pro Kilo bestimmt. [2])

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiosulfat subcutan		Erscheinungen	Endergebniss
			in mg	pr. Kil.	in g	pr. Kil.		
93	5000	9 h 50 m	27,7	5,54	—	—		
		9 h 51 m	—	—	5	1	Krämpfe, Dyspnoe, Laufbewegungen;	
		10 h	—	—	—	—	vollkommene	**Erholung.**

1) So wurde das Kaliumpermanganat von Antal auch zur Entgiftung organischer Gifte (Morphin, Strychnin u. s. w.) empfohlen.

2) Krohl verabreichte auch beim Hunde nicht mehr als etwas über 1 mg pro Kilo per os als „tödtliche“ Dosis und schrieb in seinen antidotarischen Versuchen die eintretende Erholung der lebensrettenden Wirkung des Wasserstoffsuperoxydes zu.

Vers.-Nr.	Gewicht in g	Zeit	Blausäure		Thiosulfat subcutan		Erscheinungen	Endergebniss
			in mg	pr. Kil.	in g	pr. Kil.		
94	5000	9 h 25 m	39,7	**8**	—	—		
		9 h 26 m	—	—	5	1	Krämpfe, schwere Dyspnoe, Erbrechen.	
		9 h 27 m bis	—	—	—	—		
		9 h 43 m	—	—	—	—		**Erholung.**
95	5000	10 h 58 m	59,5	**12**	—	—		
		10 h 59 m	—	—	2,5	0,5	Starke Dyspnoe.	**Erholung.**
96	5000[1]	10 h 15 m	79,4	**15,9**	—	—		
		10 h 16 m	—	—	2,5	0,5	Dyspnoe, Harn- u. Kothentleerung.	
		10 h 26 m	—	—	—	—	Allmähliche	**Erholung.**
97	7300	10 h 45 m	79,8	10,8	—	—		
		10 h 46 m	—	—	5	0,68	Dyspnoe, Krämpfe.	
		10 h 48 m	—	—	—	—		
		11 h — m	—	—	—	—		Tod.
98	6300	11 h 30 m	78	12	—	—		
		11 h 31 m	—	—	3	0,44	Krämpfe, Dyspnoe, dann Besserung der Athmung.	
		11 h 40 m	—	—	—	—	Neuerliche Krämpfe.	
		12 h 5 m	—	—	—	—		Tod.
99	5850	10 h 30 m	58,9	**10**	—	—		
		10 h 31 m	—	—	2,9	0,5	Krämpfe, andauernde Dyspnoe.	
		10 h 32 m	—	—	—	—	Allmähl. Besserung.	
		11 h 50 m	—	—	—	—	Später vollkommene	**Erholung.**

Schlussbemerkungen.

Bei Durchsicht der mitgetheilten Versuche tritt als Ergebniss vor allem die Thatsache hervor, dass sich unter den unoxydirten Schwefel enthaltenden Substanzen der eingangs geäusserten Vermuthung entsprechend, in der That solche gefunden haben, deren Beibringung geeignet ist, die Wirkung der Blausäure in hohem Maasse abzuschwächen und dadurch lebensrettend zu wirken. Es sind dies das Schwefelnatrium und vor allem das Natriumthiosulfat. Die Eignung des letzteren Stoffes zur antidotarischen Verwendung konnte für die verschiedenen Arten der Application genauer ermittelt und annähernd quantitativ bestimmt werden. Stellt man die mit Erholung endenden Entgiftungsversuche der einzelnen Reihen nach Grösse der

1) Der zu den Versuchen 93–96 benutzte Hund ging wenige Tage später auf 19,9 mg HCN per os (3,97 mg pro Kilo) nach 30 Minuten zu Grunde. Eine Gewöhnung an das Gift war somit nicht eingetreten.

pro Kilo Thier noch unschädlich gemachten Blausäuremenge zusammen, so ergiebt sich:

1. Reihe. Blausäure subcutan, Thiosulfat intravenös (absolut letale Dosis 3 mg.)

Unschädlich gemacht wurden bei nachträglicher Darreichung des unterschwefligsauren Salzes Dosen von 5,8 und 5,4 mg pro Kilo, somit annähernd das doppelte der letalen Dosis. Wurde vor Beibringung der Blausäure etwas des Gegengifts beigebracht, so konnten noch etwas grössere Mengen — wenn die Application der Blausäure nicht auf einmal, sondern in kurzen Pausen erfolgte — bis zum 4 fachen der letalen Dosis der tödtlichen Wirkung beraubt werden.

2. Reihe. Blausäure und Thiosulfat subcutan.

In diesem Falle konnte nur bei vorgängiger Injection des Thiosulfats ein ausgesprochener Erfolg erzielt werden.

3. Reihe. Blausäure per os, Thiosulfat subcutan (letale Dosis 4 mg.)

Unschädlich gemacht wurden bei nachträglicher Darreichung des Gegengifts

7,5, 7,4, 9,7, 11,6, 15,0 mg pro Kilo Kaninchen und
5,54, 8,0, 12,0, 15,9, 10 mg pro Kilo Hund,

somit in einzelnen Fällen bis nahe die 4 fache letale Menge.

In einem Versuche, in welchem das Thiosulfat noch vor Einführung der Blausäure injicirt wurde, traten trotz Beibringung von 17,6, also mehr als des 4 fachen der letalen Dosis, überhaupt keine Erscheinungen auf.

4. Reihe. Blausäure per os, dann Thiosulfat intravenös. Unschädlich gemacht wurden pro Kilo Kaninchen 15,2, 16,9 und 20,8 mg, somit Mengen bis zum 5 fachen der letalen Dosis.

5. Reihe. Blausäure und nachher Thiosulfat per os: Das tödtliche Ende konnte abgewendet werden nach Beibringung von 4,0, 6,0, 6,0, und 7,1 mg pro Kilo, also noch bei Mengen von etwa dem 1½ fachen der letalen Dosis.

Wenn aus dieser Zusammenstellung auf der einen Seite die bedeutende, in mancher Richtung unerwartet grosse Entgiftungswirkung des Thiosulfats hervorgeht, so zeigt sie anderseits den entscheidenden Einfluss, welchen die Wahl der Eintrittsstelle von Gift und Gegengift auf den Ablauf der Entgiftung zeigen.

Ohne weiteres ist zu ersehen, dass dabei das zeitliche Moment die Hauptrolle spielt. Die Blausäure und ihre Salze werden so rasch resorbirt und verbreiten sich so rasch in den Geweben, dass nur jene Applicationsweise des Gegengifts Aussicht auf Erfolg hat,

welche es diesem ermöglicht, früher oder doch gleichzeitig an der gefährdeten Stelle, in den Zellen der lebenswichtigen Organe, einzutreffen.

Demgemäss müssen Versuche, wo Thiosulfat vor Application der Blausäure eingeführt wird, begreiflicherweise bessere Resultate geben. In diesem Fall sind die Bedingungen für das Zusammentreffen der eindringenden Blausäure mit vorher beigebrachtem Thiosulfat im Säftestrom und in den Zellen die allergünstigsten. Einzelne meiner Versuche dürften dafür als Belege dienen, wenngleich sie die Tragweite dieser „prophylaktischen Therapie“ in Betreff der Grösse der zu erreichenden Wirkung, namentlich bei innerer Einführung der Blausäure nicht zu ermessen gestatten, da ich auf eine Vermehrung der Versuche nach dieser Richtung kein Gewicht gelegt habe.

Bei nachträglicher Anwendung des Gegengiftes ist die Aussicht auf Erfolg grösser, wenn die Blausäure per os, als wenn sie subcutan gereicht wurde. Im letzteren Falle kommt sie so rasch in den Säftestrom, dass nur intravenöse Injection von Thiosulfat lebensrettend wirkt. Bei interner Einwirkung der Blausäure ist der Erfolg bei Injection des Thiosulfats in die Vene am grössten, bei subcutaner Injection etwas, bei Einbringung per os sehr auffallend geringer.

Bei einem Vergleiche der Wirksamkeit des Thiosulfats mit anderen als Gegenmittel der Blausäure empfohlenen Stoffen kann ernstlich nur das durch Antal's verdienstvolle Arbeit bekannt gewordene Kobalt in Frage kommen. Denn dem Wasserstoffsuperoxyd wie dem Kaliumpermanganat geht die Fähigkeit ab, ohne Zersetzung in den Kreislauf einzutreten. Bei ihrer antidotarischen Wirkung kann es sich somit nur um eine directe Wirkung beim Zusammentreffen im Magen handeln und auch diese ist nach meinen einschlägigen Versuchen eine minderwerthige.

Hingegen stehen die Kobaltoxydulsalze als Antidot, wenigstens bei der Anwendung per os, dem Thiosulfat sehr nahe. Die Versuche Antal's sprechen in dieser Richtung sogar für eine Ueberlegenheit gegenüber dem Thiosulfat, insofern es ihm gelang, die doppelte tödtliche Dosis, in einem Falle sogar das $2^1/_2$fache unschädlich zu machen. Meine einschlägigen Versuche mit Kobaltsalzen waren nicht ganz so glücklich — ein Unterschied, der vermuthlich darin seinen Grund hat, dass Antal in seinen Versuchen das Antidot in grösseren Mengen Wasser gelöst beibrachte und dadurch einmal die Mischung des Giftes und Gegengiftes im Magen erleichterte, anderseits durch die Verdünnung des Giftes die Resorption verlangsamte. Ich habe in meinen betreffenden Versuchen diesen für die praktische Verwendung beherzigenswerthen Kunstgriff nicht benutzt, um den Vergleich der-

selben mit den auf Injection des Gegengifts unter die Haut oder in die Vene bezüglichen Versuchen nicht zu stören.

Während in dieser Beziehung Thiosulfat und Kobaltsalze als Antidot etwa auf gleicher Stufe stehen oder sogar dem Kobalt der Vorzug einzuräumen ist, ist für subcutane und intravenöse Application das Thiosulfat bei weitem überlegen. Der Grund davon liegt wesentlich in der Möglichkeit, von dem Thiosulfat sehr grosse Mengen ohne Schaden beibringen zu können, während die Giftigkeit des Kobalts seiner Verwendung als Antidot eine Grenze setzt. Antal hält zwar Kobaltnitrat in der von ihm verwendeten $^1/_2$—1 proc. Lösung für unschädlich. Demgegenüber geht aus Stuart's (l. c.) Versuchen die Giftigkeit dieses Metallsalzes hervor und ich selbst habe die Erfahrung gemacht, dass 0,3—0,4 g des Kobaltonitrats pro Kilo Kaninchen subcutan gegeben (in 1 proc. Lösung) im Verlaufe einiger Stunden tödten. Die von Antal in Aussicht gestellten Versuche über die Wirkungen der Kobaltsalze werden wohl diese Unklarheit beseitigen.

Was die Giftigkeit des Natriumthiosulfats betrifft, so kann sie nicht höher als jene der indifferenten Salze überhaupt angeschlagen werden; schon aus einzelnen der angeführten Versuchsprotocolle ist zu ersehen, dass Dosen bis zu einem Gramm pro Kilo Thier und mehr ohne Schaden ertragen werden. Um jeden Zweifel zu beseitigen, habe ich eine Anzahl von einschlägigen Versuchen angestellt, deren Ergebniss aus folgender Tabelle erhellt.

Vers.-Nr.	Gewicht des Thieres (Kaninchen)	Thiosulfat subcutan	Gramm pro Kilo	Ergebniss
100	1120 g	30 ccm einer 5 proc. Lösg.	1,3	Bleibt wohl.
101	1400 g	38 ccm einer 5 proc. Lösg.	1,3	Keine Erscheinungen, bleibt wohl.
102	980 g	10 ccm einer 25 proc. Lösg.	2,5	Keine Erscheinungen, bleibt wohl.
103	1120 g	30 ccm einer 10 proc. Lösg.	2,7	Keine Erscheinungen, bleibt wohl.
104	1450 g	15 ccm einer 25 proc. Lösg.	2,9	Keine Erscheinungen, bleibt wohl.
105	1000 g	20 ccm einer 25 proc. Lösg.	5 g	2 Stunden nach der Injection mühsame Athmung, Krämpfe; am nächsten Tage todt gefunden.
		Thiosulfat intravenös		
106	1400 g	38 ccm einer 5 proc. Lösg.	1,3	Bleibt wohl.
107	1100 g	42 ccm einer 10 proc. Lösg.	4,3	Während des Versuchs Zuckungen, verlangsamter Herzschlag, Zittern, Krämpfe, Nystagmus, kurz, das Bild der allgem. Salzwirkung. Nach 1 St. Tod.

Die aus diesen Versuchen hervorgehende Ungiftigkeit des unterschwefligsauren Salzes kann nicht überraschen, da es als physiologischer Bestandtheil des Harns mancher Thierarten erkannt ist.

Der therapeutische Gewinn, der in der Auffindung von brauchbaren Gegengiften der Blausäure liegt, erfährt eine wesentliche Einschränkung durch die Thatsache, dass die erdrückende Mehrzahl der betreffenden Vergiftungen dem Arzt in einem Stadium zu Gesichte kommt, wo von einer Behandlung nicht mehr die Rede sein kann. Inwiefern bei leichten oder minder rasch verlaufenden Intoxicationen eine Verwendung des Natriumthiosulfats oder des Kobaltoxydulnitrats Nutzen bringt und welche Art der Application da den Vorzug verdient, kann nur die ärztliche Erfahrung entscheiden. Immerhin könnte schon jetzt erwogen werden, ob es sich nicht empfehlen würde, in Laboratorien, Ateliers, Werkstätten, wo mit Cyanverbindungen hantirt wird, etwa eine 5—10proc. Natriumthiosulfatlösung nebst einer Pravaz'schen Spritze vorräthig zu halten, um im Falle der Gefahr derselben rechtzeitig — jede Secunde ist da Gewinn — entgegentreten zu können.

Neben dieser praktischen Seite der Frage, über deren Bedeutung sich bisher kein Urtheil abgeben lässt, ist der theoretische Gewinn nicht zu übersehen, der darin liegt, dass in diesem Falle die Nachahmung des im Organismus unter physiologischen Verhältnissen sich abspielenden Entgiftungsvorganges zur Auffindung eines wirksamen, leicht zugänglichen und ungiftigen Antidots geführt hat. Es macht dies die Hoffnung rege, dass sich auf diesem Wege auch für andere Gifte, mit Einschluss der bei Krankheiten im Organismus auftretenden, früher oder später Gegengifte von genau bekannter chemischer Natur werden finden lassen.

Eine Betrachtung verdient noch der beim Zusammentreffen von Blausäure und Thiosulfat sich abspielende Vorgang. Dass die Ueberführung von Blausäure in Rhodan dabei die Hauptrolle spielt, zeigt das früher als unter normalen Verhältnissen erfolgende Auftreten der Rhodanreaction im Harn entgifteter Thiere. Erfolgt dieselbe nun auf rein chemischem Wege oder ist der Organismus dabei functionell betheiligt? In dieser Beziehung sei zunächst darauf hingewiesen, dass die stomachale Beibringung von Gift und Gegengift, die für eine directe chemische Wechselwirkung die günstigsten Bedingungen setzt, lange nicht so gute Erfolge liefert als jene Anordnung, wo die Blausäure vom Darmtract, das Thiosulfat von der Haut aus in den Kreislauf tritt. Wäre die Entgiftung eine directe chemische Wirkung, so müssten ferner Mischungen von Blausäure und Thiosulfat unschädlich

sein. Versuche, in denen die tödtliche Dosis Blausäure mit 0,5—1 g Thiosulfat (in 5 proc. Lösung) vermischt, Thieren subcutan oder intravenös gereicht wurden, liessen eine Wirkung in dem angedeuteten Sinne nicht erkennen.

Dieser Entgiftungsvorgang stellt somit keine einfache chemische Wechselwirkung dar, wie sie nach den Versuchen von Pascheles (l. c.) nach Einfuhr kleiner Blausäuremengen mit den Eiweisssubstanzen des Körpers stattfindet, sondern vollzieht sich unter Mitwirkung von Functionen des Organismus. Welche derselben dabei in Betracht kommen, kann nur mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit vermuthet werden.

Von vornherein erscheinen zwei Vorstellungen über das Zustandekommen der Synthese möglich. Einmal kann der oxydirenden Wirkung des im Organismus allenthalben vorhandenen Sauerstoffs ein wesentlicher Antheil an der sich abspielenden Reaction zukommen, welche sich dann nach der Gleichung:

$$CNNa + SO_2{}^{SNa}_{ONa} + O = CNSNa + SO_2{}^{ONa}_{ONa}$$

vollzöge, oder es wird zunächst aus dem Thiosulfat die SNa-Gruppe abgespalten und es erfolgt eine Umlagerung unter Bildung von schwefligsaurem Salz, das erst nachträglich zu Sulfat oxydirt wird.

$$CNNa + SO_2{}^{SNa}_{ONa} = CNSNa + SO_2{}^{Na}_{ONa}$$

Versuche, welche zu Gunsten der einen oder anderen Vorstellung entscheiden sollten, lieferten keine eindeutigen Resultate.

Im Reagenzglas ist der Einfluss der Oxydation unverkennbar. Wurde Gemischen von Thiosulfat und Cyankalium Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt, so vollzog sich die Rhodanbildung in grösserem Umfang als in einer unter genau gleichen Bedingungen ohne Zusatz hergestellten Vergleichsprobe. Um die Fähigkeit der Gewebe in dieser Richtung zu prüfen, wurde frischer Leberbrei, beziehungsweise frisches, der Ader entnommenes und defibrinirtes Blut mit Thiosulfat und Cyankalium versetzt und durch 4—5 Stunden bei 40° erhalten. Der Leberbrei liess in der Mehrzahl der Versuche eine beschleunigende, wenn auch nicht erhebliche Wirkung auf die Rhodanbildung erkennen[1]), während das Blut diese Wirkung vermissen liess.

---

1) Dass das vermehrte Auftreten von Rhodan nicht etwa auf Rechnung des aus Cyankalium und den Eiweisskörpern des Gewebes gebildeten Rhodans zu

Diese Beobachtung legt die Deutung nahe, dass die im Thierkörper gegebenen Einrichtungen, welche die in so grossem Umfang erfolgenden Oxydationen vermitteln, für diese Synthese besonders günstige Bedingungen darbieten, eine Meinung, die auch darin ihre Stütze findet, dass wie oben gezeigt wurde, auch den Schwefelalkalien eine entgiftende Wirkung auf die Blausäure zukommt. Dieser Vorgang ist ohne die Mitwirkung von Sauerstoff nicht wohl denkbar.

$$CNH + NaSH + O = CNS\,Na + H_2O.$$

In diesem Falle handelt es sich um eine Synthese durch Oxydation und zwar durch Herausnahme zweier Wasserstoffe.

Dieser verlockend einfachen Auffassungsweise gegenüber muss aber bemerkt werden, dass sich bei Versuchen im Reagenzglas beachtenswerther Weise eine Begünstigung der Rhodansynthese durch Verhältnisse nachweisen liess, die nicht direct auf Sauerstoffübertragung hinweisen. So fand sich z. B., dass ein Gemenge von Thiosulfat und Cyankalium bei Anwesenheit von Calciumchlorid oder Magnesiumsulfat, letzteres in gesättigter Lösung verwendet, rascher Rhodan bildet, als ohne dieselben oder als in Gegenwart von Kaliumacetat oder Ammonsulfat (gesättigt.) Vielleicht darf man in solchen Thatsachen einen Hinweis auf die Betheiligung von Wasserentziehung oder „katalytischen“ Kräften an dem synthetischen Vorgang erblicken, der ja dann immer noch ein oxydativer sein kann.

Dass der Organismus die Synthese rascher vollzieht, als sie spontan im Reagenzglas unter sonst analogen Verhältnissen zu Stande kommt, konnte durch eine Anzahl von Versuchen sichergestellt werden. Dieselben gingen von der Ueberlegung aus, dass 0,1—1 g Thiosulfat im Thierkörper im Laufe von etwa einer Viertelstunde 3—5 mg Blausäure entgiftet. (Vers. 4, 5, 6.) Ist dieser Vorgang von Functionen des Organismus unabhängig, so muss sich diese Entgiftung auch im Reagenzglas bei 40° unter steter Sauerstoffzufuhr erzielen lassen. Es wurden demgemäss wechselnde Mengen von Cyankalium mit Thiosulfat bei 40° in einem Kolben zusammengebracht und durch eine Viertelstunde ein kräftiger Luftstrom durchgeleitet. Als Reaction auf die erfolgte Entgiftung wurde die intravenöse oder subcutane Einbringung in den Organismus selbst benützt. Die Resultate einiger dieser Versuche finden sich in folgender Tabelle zusammengestellt.

---

setzen sei, lehrten Controlversuche, in welchen dem Leberbrei die gleichen Mengen Cyankalium (ohne Thiosulfat) zugesetzt worden waren, ohne zu einer direct, d. h. ohne quantitative Bestimmung, nachweisbaren Rhodanbildung zu führen.

Vers.-Nr.	Gewicht[1]	Injicirtes Gemenge (durch 1/4 Stunde wird bei 40° erhalten und Luft durchgeleitet)	Applicationsart	Erfolg
134	1450 g (4,3 mg)	4,3 mg HCN + 0,8 g $Na_2S_2O_3$	intravenös	Bleibt leben.
135	1400 g (4,2 mg)	5,6 mg HCN + 1,0 g $Na_2S_2O_3$	intravenös	Tod.
136	1600 g (4,8 mg)	6,4 mg HCN + 1 g $Na_2S_2O_3$	intravenös	Tod.
137	1350 g (3,4 mg)	3,8 mg HCN + 0,75 $Na_2S_2O_3$	intravenös	Bleibt leben.
138	1450 g (4,3 mg)	5 mg HCN + 0,75 g $Na_2S_2O_3$	intravenös	Tod.
139	1470 g (4,4 mg)	4,5 mg HCN + 1 g $Na_2S_2O_3$	subcutan	Bleibt leben.
140	1550 g (4,6 mg)	4,6 mg HCN + 1 g $Na_2S_2O_3$	subcutan	Bleibt leben.
141	1500 g (4,5 mg)	4,5 mg HCN + 0,75 g $Na_2S_2O_3$	subcutan	Bleibt leben.
142	1250 g (3,7 mg)	4,7 mg HCN + 1 g $Na_2S_2O_3$	subcutan	Bleibt leben.
143	1270 g (3,7 mg)	5,7 mg HCN + 1 g $Na_2S_2O_3$	subcutan	Tod.

War in den mit Sauerstoff behandelten Mischungen die eben letale Dosis Blausäure vorhanden oder nur wenig darüber, so blieben die Thiere in der Mehrzahl der Fälle am Leben, meist ohne Vergiftungssymptome gezeigt zu haben. Waren die Blausäuremengen etwas höher gegriffen, so gingen die Thiere zu Grunde.

Demnach kann die reichliche Anwesenheit von molecularem Sauerstoff allein die Entgiftung im Organismus nicht erklären. Derselbe gebietet über Einrichtungen, welche an Wirksamkeit über die oxydative Wirkung des Luftsauerstoffes hinausgehen. Die Frage nach dem Mechanismus dieser Einrichtungen steht in engster Beziehung zur Frage nach dem Zustandekommen der vitalen Spaltungs- und Oxydationsvorgänge überhaupt und wird wohl nur mit ihr zugleich befriedigende Lösung finden.

Prag, im Mai 1895.

---

1) Die unterhalb der Gewichtsangabe in Klammern beigefügten Zahlen geben die für das betreffende Gewicht tödtliche Blausäuremenge an.

VII.

Aus der IV. med. Abtheilung der k. k. Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien (Vorstand Doc. Dr. R. v. Limbeck).

Versuch einer elektrischen Messung der Quellbarkeit und Resorption an der menschlichen Haut.

Von

Dr. W. Pascheles,
Assistenten der Abtheilung.

Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.

(Mit 10 Abbildungen.)

Die Thatsache, dass der Leitungswiderstand der menschlichen Haut nach seiner Herabsetzung durch den constanten Strom bei dessen Unterbrechung allmählich wieder zu dem ursprünglichen hohen Werthe ansteigt, war einem jeden Untersucher auf diesem Gebiete geläufig. Das sich hieran knüpfende Problem, welche Factoren an dem Wiederanstiege des Hautwiderstandes betheiligt sind, insbesondere ob dieselben vitaler oder rein physikalischer Natur sind, scheint hingegen bislang keine Beachtung gefunden zu haben, wiewohl eine einfache Ueberlegung lehrt, dass es mit Ueberwindung einiger technischer Hindernisse gelingen muss, die Abnahme der Leitungsfähigkeit der Haut nach ihrer vorausgegangenen maximalen Steigerung genau messend zu verfolgen. Inwieweit auf diesem Wege erhaltene Resultate für das Studium der Quellbarkeit und Resorption in der menschlichen Haut zu verwerthen sind, soll den Inhalt der folgenden an zahlreiche Versuchsreihen [1]) geknüpften Darlegungen bilden. Dieselben besitzen jedoch durchaus nicht einen abschliessenden sondern nur einführenden Charakter und lassen sich wohl zweifellos auf die Untersuchung der Haut verschiedener Körperstellen, die Veränderungen der Haut mit dem Alter und bei ihren Erkrankungen ausdehnen.

Vor der Beschreibung der Methode und der kritischen Besprechung der Resultate erscheint es zweckmässig die Frage zu erörtern,

1) Aus äusseren Gründen wurde von der vollständigen Wiedergabe der gesammten Versuche und zugehörigen Curven abgesehen.

welche Vorgänge in der von einem constanten Strome mittelst feuchter Elektroden durchflossenen Haut eingeleitet werden. Bekanntlich besitzt die menschliche Haut für sehr schwache galvanische Ströme einen hohen Widerstand, der jedoch bei Zunahme der Stromstärke stetig sinkt. Geht man allmählich von geringen bis zu höheren Stromstärken (etwa bis 20 M-A), so kann man constatiren, dass die Abnahme des Widerstandes für jeden Werth der Stromintensität ein constant bleibendes, relatives Minimum aufweist, das mit Steigerung der Stromstärke absinkt, bis zu einem Werthe, der auch für einen weiteren Stromzuwachs unverändert bleibt, dem absoluten Minimum des Leitungswiderstandes der Haut (Gärtner, Martius, Lewith u. s. w.). Dass diese Steigerung der Leitungsfähigkeit der Haut mit der galvanischen Durchströmung, als Erscheinung der kataphorischen Eigenschaften des constanten Stromes zu gelten habe, ist allgemein anerkannt. Die Haut wird an der Anode mit Elektrodenflüssigkeit, an der Kathode mit Flüssigkeit aus dem unter ihr befindlichen Gewebe durchtränkt. Sie wird auf diese Weise in einen Zustand von (capillärer) Quellung versetzt, die für das absolute Widerstandsminimum bei dieser Anordnung eine maximale ist. Dieses Stadium der stärksten kataphoretischen Quellung der Haut bildet in den vorliegenden Versuchen den Ausgangspunkt.

Bei rundem Stromgeber können wir mit grosser Annäherung die Haut unter demselben nach erfolgter Kataphorese als einen Cylinder aus einem Maschenwerk von Flüssigkeitskanälchen betrachten, die (an der Anode) mit der Elektrodenflüssigkeit gefüllt und von Wänden eines schlecht leitenden Materiales von geringer Imbibitionsfähigkeit umgeben sind. Die cylindrische Form hängt mit der Art der Stromvertheilung in der Haut bei abnehmendem Widerstand zusammen, Verhältnisse, die bereits an anderer Stelle von mir eingehend untersucht wurden.[1])

Die Leitungsfähigkeit des (kataphoretisch) gequollenen Hautcylinders wird vornehmlich von seinem Imbibitionszustande und von der specifischen Leitungsfähigkeit der in ihm enthaltenen Flüssigkeit abhängen. Das eingeschlagene Verfahren bot nun einerseits die Möglichkeit, den Einfluss der letzteren zu bestimmen, andererseits durch dessen Elimination direct die Veränderungen des Imbibitionszustandes quantitativ zu verzeichnen.

Die Versuchsanordnung hatte folgende Aufgaben zu leisten: zunächst die Herstellung des absoluten Widerstandsminimums der Haut,

1) Ueber den Einfluss des Hautwiderstandes auf den Stromverlauf im menschlichen Körper. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XIII.

des Zustandes ihrer maximalen kataphoretischen Sättigung mit Elektrodenflüssigkeit (an der Anode). Nach Unterbrechung des dazu erforderlichen Stromes mussten mit einem Strome von vernachlässigbarer kataphoretischer Wirkung in regelmässigen Zeitintervallen Bestimmungen der Leitungsfähigkeit stattfinden. Die Dauer einer solchen Messung sollte gegenüber dem zeitlichen Ablaufe der Widerstandsänderungen in der Haut genügend kurz sein. Aus der Polarisation der Haut, dem verschiedenen Drucke der Elektroden erwachsende Fehlerquellen erheischten gleichfalls Berücksichtigung.

Zu diesem Zwecke war das zu untersuchende Individuum in zwei von einander unabhängige Stromkreise eingefügt. Die Stromquelle des ersten bildete eine Chromsäuretauchbatterie von 30 Elementen, deren Stromstärke mit Hülfe eines Gärtner'schen Rheostaten und eines Edelmann'schen Galvanometers allmählich wachsend — um die unangenehme Wirkung einer plötzlichen, grösseren Stromschwankung auszuschalten — bis zu der gewünschten Stromstärke eingestellt werden konnte. War die maximale kataphoretische Wirkung erreicht — der Sicherheit halber wirkten wenigstens 35 M-A durch 3 Min. — dann wurde der erste Stromkreis unterbrochen und der zweite bisher offene, zur Messung bestimmte durch den Körper geschlossen. In diesem diente ein schwaches Leclanchéelement als Stromquelle für zwei Parallelzweige, die sich an Punkten von constanter Potentialdifferenz vereinigten. Den einen Zweig bildete der menschliche Körper, den anderen ein Stöpselrheostat, der gewöhnlich 5000 Ohm Widerstand bot. Ein ausgezeichnetes Spiegelgalvanometer von Hartmann und Braun konnte mit Hülfe eines einfachen Schalters zur Bestimmung der Stromstärken in jedem der Parallelzweige benutzt werden. Aus den zwei Werthen der Stromesintensität I_k im Körperkreis, I_R im Parallelkreise des Vergleichswiderstandes W_R lässt sich bei bekanntem Galvanometerwiderstande W_g, der Widerstand im Körperkreise W_k nach der Formel

$$W_k = \frac{I_R}{I_k}(W_R + W_g) - W_g$$

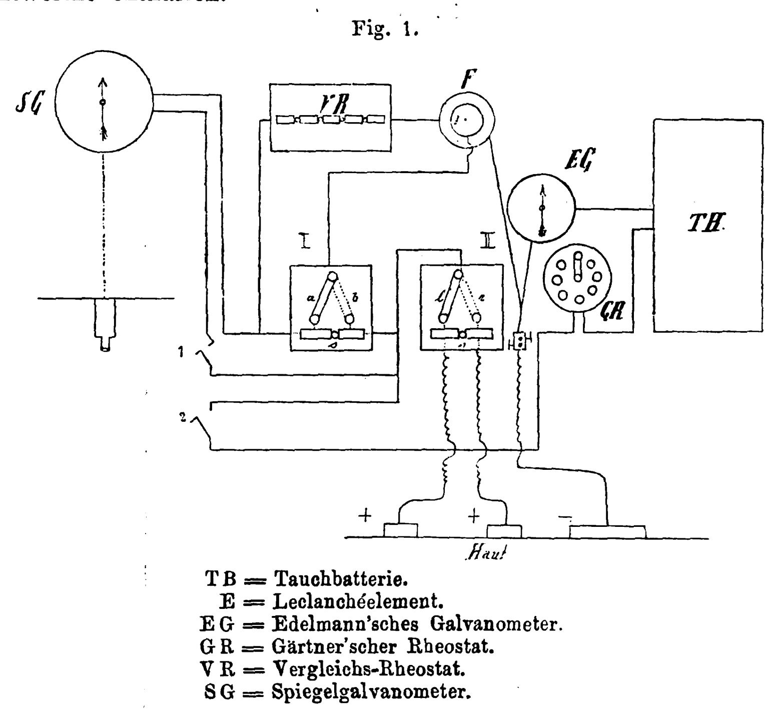
berechnen.[1]) Sein reciproker Werth, die Leitungsfähigkeit L, bildet den Maassstab in unseren Betrachtungen. Das eingefügte Schema (Fig. 1) lässt die Anordnung der Stromkreise leicht übersehen.

Bei der vorzüglichen Dämpfung des Spiegelgalvanometers dauerte eine solche Widerstandsmessung nur wenige Secunden. Eine nähere

1) Methode zur Bestimmung des elektrischen Leitungswiderstandes der Haut. Prager med. Wochenschr. 1891. Nr. 36.

Auseinandersetzung einer Messung kann hier unterbleiben, da der methodische Theil bereits früher veröffentlicht worden ist.[1]) Daselbst ist auch alles über die Berücksichtigung der Fehlerquellen Erwähnenswerthe enthalten.

Fig. 1.



TB = Tauchbatterie.
E = Leclanchéelement.
EG = Edelmann'sches Galvanometer.
GR = Gärtner'scher Rheostat.
VR = Vergleichs-Rheostat.
SG = Spiegelgalvanometer.

Es lag für die Beurtheilung der bei der Fortschaffung kataphoretisch eingeführten Salzlösungen am nächsten einige Versuche an der Haut der Leiche anzustellen. Da für dieselben nur einzelne Extremitäten zur Verfügung standen, musste auf die symmetrische Versuchsanordnung (s. u.), die am Lebenden den Vergleich voraussichtlich gleicher Hautstructuren unter verschiedenen Bedingungen ermöglichte, verzichtet werden. Somit beansprucht jede der folgenden Reihen von Widerständen, von denen je zwei aus ökonomischen Gründen zugleich gewonnen wurden, eine selbständige nicht direct vergleichbare Geltung.

Tabelle I. Obere Extremität einer frischen Leiche.

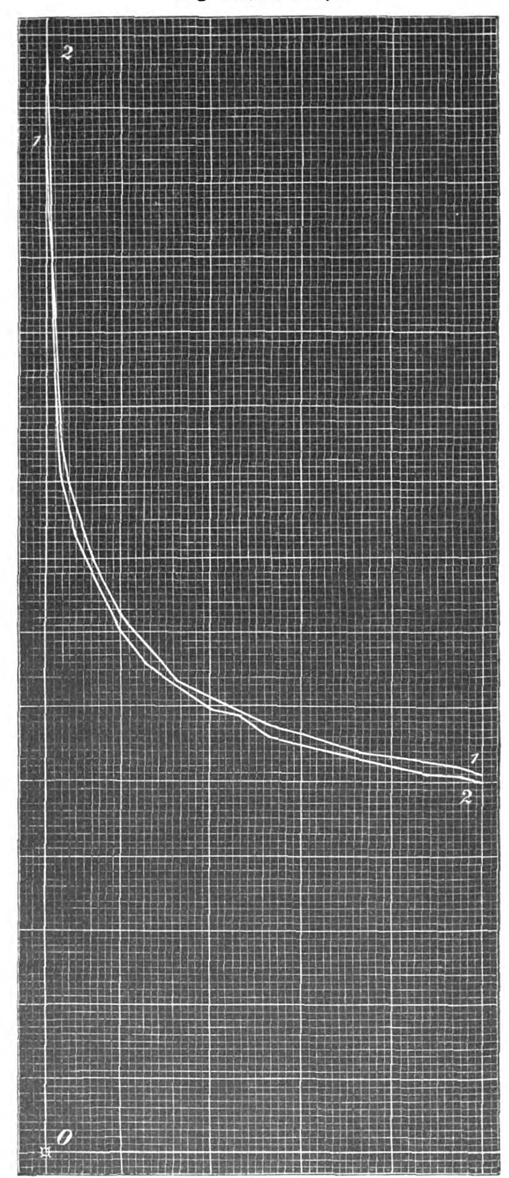
Kathode cubita Anode 1 Oberarm } Beugeseite.
Anode 2 Vorderarm }
Elektrodenflüssigkeit 1 proc. Kochsalzlösung.

---

1) Wiener med. Wochenschr. 1893. Nr. 51.

In diesem wie in allen folgenden Versuchen dienten unpolarisirbare kreisrunde Elektroden die Kathode von 10 cm Durchmesser, die Anoden von 5 cm Durchmesser als Stromgeber.

Fig. 2 (Curve 1).



$W_R = 5000\ \Omega$, $I_k = 50$ M-A durch 5', $W_g = 500\ \Omega$ (in allen Versuchen).

t'	I_{k_1}	I_{k_2}	I_R	W_{k_1}	W_{k_2}	$L_1 \cdot 10^7$	$L_2 \cdot 10^7$
	Scalentheile			in Ohm			
—	10,5	10,3	4,52	1800	1900	5556	5905
2	8,00	7,82	4,55	2600	2700	3846	3704
2	7,3	7,11	4,55	2900	3000	3448	3333
2	6,84	6,78	4,55	3100	3150	3226	3174
2	6,28	6,12	4,56	3450	3550	2898	2817
4	5,92	5,8	4,56	3700	3800	2703	2632
4	5,66	5,3	4,58	3900	4000	2564	2500
4	5,47	5.34	4,58	4050	4180	2469	2392
4	5,31	5,29	4,58	4200	4220	2381	2370
4	5,14	5,03	4,58	4350	4450	2299	2247
4,5	5,06	4,94	4,58	4420	4550	2262	2198
3,5	4,96	4,86	4,58	4520	4630	2212	2160
4	4,88	4,8	4,58	4600	4700	2174	2127
4	4,8	4,7	4,58	4700	4800	2127	2083
4	4,72	4,61	4,58	4780	4900	2092	2041
5	4,68	4,58	4,58	4830	4950	2070	2020
3	4,62	4,52	4,58	4900	5000	2041	2000
4	4,55	4,46	4,58	4980	5090	2008	1964

Tabelle II. Obere Extremität einer frischen Leiche.

Kathode cubita, Anode₁ Innenseite, Anode₂ Aussenseite } des Oberarmes.
Kathode mit 1 proc. NaCl-Lösung,
Anode₁ mit 1 proc. NaCl-Lösung,
Anode₂ mit 3 proc. NaCl-Lösung getränkt, sonst wie Tabelle I.

t'	I_{k_1}	I_{k_2}	I_R	W_{k_1}	W_{k_2}	$L_1 \cdot 10^7$	$L_2 \cdot 10^7$
	10,5	10,8	4,61	1900	1800	5905	5556
2	7,72	8,12	4,61	2750	2600	3750	3846
2	6,82	7,24	4,61	3150	2950	3174	3390
2	6,31	6,68	4,61	3450	3250	2898	3077
2	5,9	6,28	4,01	3750	3500	2666	2857
4	5,39	5,75	4,61	4150	3850	2410	2597
4	5,02	5,38	4,61	4500	4200	2222	2381
4	4,63	5,1	4,61	4920	4420	2032	2288
4	4.51	4,89	4,61	5100	4620	1961	2164
4	4,33	4,69	4,61	5300	4850	1887	2062
4	4,18	4,52	4,61	5500	5050	1818	1980
4	4,06	4,4	4,61	5650	5130	1770	1949
4	3,95	4,29	4,61	5850	5350	1709	1869
4	3,83	4,18	4,61	6050	5550	1653	1802

Tabelle III. Obere Extremität einer frischen Leiche.

Kathode Mitte des Vorderarmes, Beugeseite,
Anode₁ distal, Anode₂ proximal } von der Kathode,
Kathode und Anode₁ mit 1 proc. NaCl-Lösung, Anode₂ mit 1 proc. JNa-Lösung getränkt } sonst wie Tab. I und II.

t′	I_{k_1}	I_{k_2}	I_R	W_{k_1}	W_{k_2}	$L_1 . 10^7$	$L_2 . 10^7$
	9,8	12,00	4,00	1690	1275	5917	7843
2	7,45	9,8	4,00.	2400	1690	4166	5917
2	6,92	9,1	4,00	2630	1880	3802	5319
4	6,3	8,18	4,00	2940	2130	3401	4695
4	5,91	7,7	4,00	3170	2300	3154	4348
4	5,55	7,2	3,96	3370	2475	2967	4041
4	5,32	6,99	3,96	3540	2570	2825	3891
4	5,2	6,86	3,96	3640	2630	2747	3802
4	5,1	6,58	3,96	3720	2760	2688	3623
4	4,92	6,4	3,96	3800	2850	2631	3509
4	4,82	6,22	3,96	3980	2950	2511	3390

Die zu den angeführten Versuchen gehörigen Curven zeigen übereinstimmend, dass die Leitungsfähigkeit der Haut nach Unterbrechung des maximale Kataphorese bewirkenden Stromes anfangs rascher, dann stetig langsamer abfällt. Verschiedene Salzlösungen zeigen grössere Abweichungen der Curven als gleiche, doch leidet die Sicherheit eines Vergleiches unter der Verwendung ungleicher Hautstellen für die Lösungen. Die nähere Besprechung der Resultate soll erst nach Anführung sämmtlicher Versuche ihren Platz finden.

Die Versuchsanordnung am Lebenden gestattete ohne Weiteres stets das Verhalten symmetrischer Hautstellen zu vergleichen. Zu diesem Behufe wurde der Körper in der Weise eingeschaltet, dass der Strom für die Kataphorese durch zwei auf correspondirende Hautstellen aufgesetzte Anoden eintrat und durch eine gemeinsam in der Mittellinie meist über dem Brustbeine aufgesetzte Kathode den Körper verliess. Während der Messung wurde bald die eine, bald die andere Körperhälfte eingeschaltet. Von der Differenz, die sich aus der zeitlichen Verschiebung der zwei Bestimmungen an den Körperhälften ergab, wurde abgesehen. Ihr Einfluss auf die Resultate ist, wie ein Blick auf die Curven lehrt, unwesentlich. Zunächst wurde zur Feststellung der Breite, innerhalb welcher die Abnahme der Leitungsfähigkeit an correspondirenden Stellen schwankt, beiderseits gleiche (1 proc.) NaCl-Lösung als Elektrodenflüssigkeit benutzt.

TABELLE IV.

Kathode auf das Kreuz, Anoden rechts (r) und links (l) auf die Beugeseiten der Vorderarme symmetrisch aufgesetzt. Elektrodenflüssigkeit 1 proc. NaCl-Lösung. $I_k = 35$ M-A durch 5′.

Zu den Versuchen wurden durchwegs Individuen von normaler Hautbeschaffenheit und gutem Allgemeinbefinden verwendet.

t′	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	10,4	8,4	3,5	1300	1740	7692	5747
2	6,09	5,5	3,5	2520	2950	3968	3390
2	4,9	4,54	3,5	3380	3690	2958	2710
2	4,3	4,00	3,51	3940	4280	2538	2337
4	3,6	3,38	3,51	4810	5150	2079	1942
4	2,93	2,8	3,51	6040	6340	1655	1578
4	2,5	2,39	3,51	7150	7520	1431	1330
4	2,21	2,16	3,51	8180	8390	1222	1192
4	1,82	1,76	3,51	10050	10420	995	962
4	1,62	1,58	3,51	11330	11670	883	850
4	1,49	1,47	3,51	12400	12580	806	795

Tabelle V.

Anoden Vorderarme (Beugeseite),
Kathode Mitte der Brust,
beiderseits 1 proc. Kochsalzlösung, $I_k = 25$ M-A, 5′.

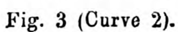
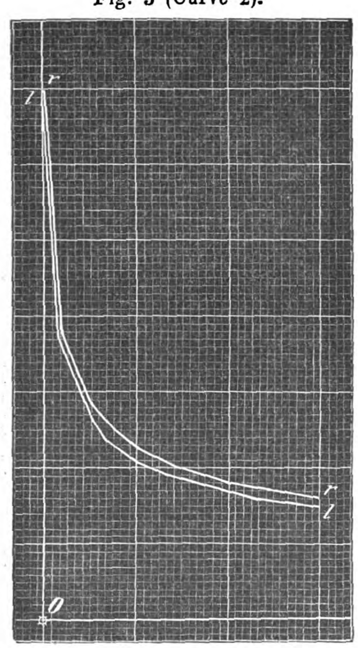


Fig. 3 (Curve 2).



t′	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	4,6	4,58	3,46	3590	3600	2785	2778
2	2,72	2,63	3,46	6450	6680	1550	1497
2	2,31	2,2	3,46	7670	7800	1304	1282
2	2,03	1,91	3,46	8820	9400	1133	1064

t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
2	1,85	1,72	3,46	9720	10500	1039	952
4	1,65	1,52	3,46	10950	11920	913	839
4	1,49	1,38	3,46	12200	13230	820	756
4	1,4	1,29	3,46	13040	14190	767	705
4	1,32	1,21	3,46	13870	15125	721	661
4	1,28	1,16	3,46	14320	15850	698	631
4	1,23	1,09	3,46	14920	16900	670	592
4	1,2	1,06	3,46	15400	17430	649	574

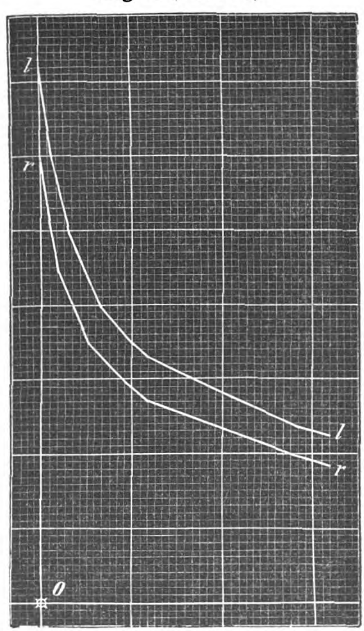
Diese Versuche und die zugehörigen Curven lehren ebenso wie eine Reihe nicht weiter angeführter, dass die Leitungsfähigkeit beim Lebenden nach maximaler kataphoretischer Imbibition der Haut in ähnlicher Weise abnimmt wie an der Leiche. Die an symmetrischen Stellen gewonnenen Resultate zeigen bei gleicher Elektrodenflüssigkeit eine ausreichende Uebereinstimmung. Schwankungen erfolgen bald nach der einen, bald nach der anderen Seite innerhalb geringer Breite.

Dieselben werden sofort gleichsinnig und bedeutend, sobald beiderseits Lösungen von verschiedener Concentration applicirt werden.

Tabelle VI.

Kathode auf der Brust.
Anoden auf der Beugeseite der Vorderarme befestigt.
Rechts 1 proc., links 3 proc. Kochsalzlösung.

Fig. 4 (Curve 3).



$I_k = 25$ M-A. $W_R = 5000\ \Omega$.

t	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r \cdot 10^7$	$L_l \cdot 10^7$
	5,3	6,2	4,64	4250	3550	2353	2817
2	4,24	5,16	4,64	5450	4350	1835	2299
2	3,64	4,49	4,64	6450	5130	1550	1949
2	3,33	4,08	4,64	7100	5700	1408	1755
2	3,11	3,69	4,64	7650	6370	1308	1570
2	2,9	3,49	4,64	8250	6750	1212	1481
4	2,61	3,14	4,64	9220	7580	1084	1320
4	2,48	2,98	4,64	9740	7980	1026	1253
4	2,32	2,79	4,64	10450	8600	957	1163
4	2,11	2,5	4,64	11550	9650	949	1036
8	1,92	2,26	4,64	12750	10750	784	930
4	1,83	2,16	4,64	13400	11250	746	910

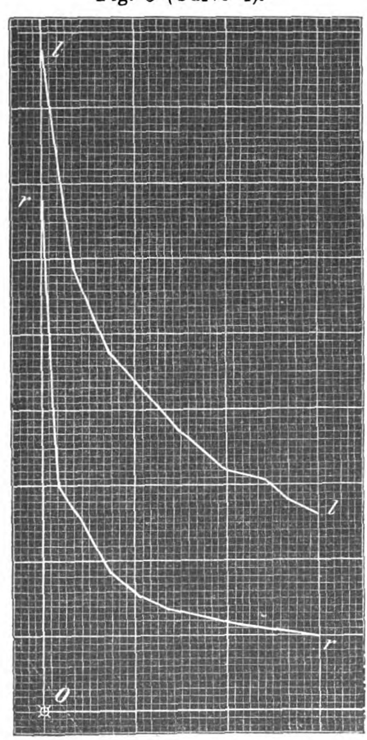
Tabelle VII.

Kathode auf die Brust, Anoden auf die Beugeseiten der Vorderarme aufgesetzt.

Kathode 1 proc. NaCl-Lösung, rechte Anode 0,5 proc., linke Anode 1,5 proc. NaCl-Lösung enthaltend.

$I_k = 30$ M-A durch 5′.

Fig. 5 (Curve 4).

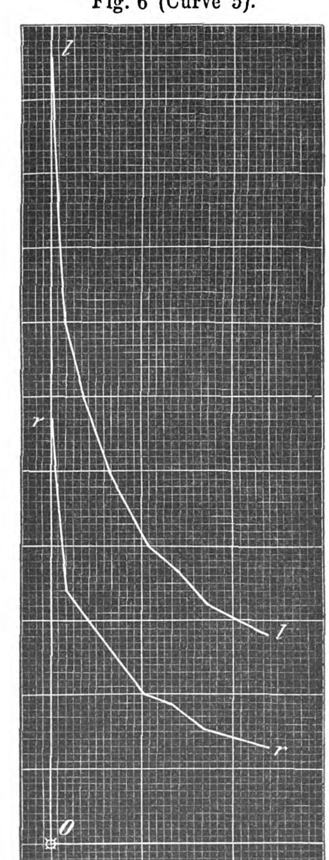


t′	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	4,72	7,21	3,62	3670	2210	2725	4525
2	2,23	4,9	3,62	8380	3510	1193	2849
2	1.79	4,15	3,62	9460	4259	1057	2353
4	1,4	3,46	3,62	13670	5200	732	1923
4	1,17	3,12	3,62	16440	5830	608	1715
4	1,06	2,84	3,62	18230	6460	549	1548
4	0,97	2 62	3,62	19990	7050	500	1416
4	0,88	2,34	3,62	22070	7960	453	1256
4	0,86	2,31	3,62	22600	8070	442	1240
4	0,78	2,08	3,62	24970	9020	400	1108
4	0,73	1,99	3,62	26720	9460	374	1057

Tabelle VIII.

Kathode, Brust, 1 proc. NaCl-Lösung,
Anoden Vorderarme r. = 1,5 proc., l. = 4,5 proc. NaCl-Lösung.
I_k = 30 M-A durch 5′.

Fig. 6 (Curve 5).



t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r \cdot 10^7$	$L_l \cdot 10^7$
	4,05	6,9	3,63	4380	2340	2283	4273
2	2,52	4,82	3,63	7373	3590	1356	2786
2,5	2,29	4,23	3,63	8170	4170	1224	2398
4	1,9	3,46	3,63	9950	5220	1005	1915
4	1,47	2,95	3,63	13030	6220	768	1608
4	1,44	2,73	3,63	13325	6760	750	1480
4	1,2	2,42	3,63	16050	7700	623	1298
4	1,07	2,27	3,63	18105	8250	552	1212
4	1,04	2,16	3,63	18645	8690	536	1150

Die Resultate für verschieden concentrirte Lösungen desselben Salzes erscheinen stets in gleichem Sinne abhängig von der Concentration, bezw. Leitungsfähigkeit derselben, die eine Function der ersteren darstellt. Es lag nahe, gleich concentrirte Lösungen (nach Abzug des Krystallwassers) verschiedener Salze (ClNa, BrNa, JNa) nach dieser Richtung zu untersuchen.

Tabelle IX.

Anoden über den Cubitae, Kathode auf der Brust angebracht. $i_k = 20$ M-A, r. Anode 1 proc. NaCl-Lösung,
durch 5'. l. = = NaJ-Lösung
enthaltend.

t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r \cdot 10^7$	$L_l \cdot 10^7$
	3,61	3,48	3,46	4720	4920	2118	2032
2	2,41	2,01	3,46	7200	8910	1873	1122
2	2,02	1,66	3,46	8800	10910	1136	917
2,5	1,78	1,42	3,46	10140	12820	986	780
4	1,47	1,22	3,46	12400	15050	806	664
4	1,42	1,1	3,46	12870	16700	777	599
4	1,28	0,96	3,46	14320	19270	698	519
4	1,22	0,91	3,46	15050	20360	664	491
1	1,18	0,88	3,46	15580	21060	642	475
4	1,1	0,8	3,46	16700	23240	599	430

Tabelle X.

Dieselbe Versuchsperson und Anordnung wie bei XII, nur
r. Anode 1 proc. JNa-Lösung
l. Anode 1 proc. ClNa-Lösung.

t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r \cdot 10^7$	$L_l \cdot 10^7$
	3,62	4,61	3,46	4550	3580	2198	2793
2	2,31	3,31	3,46	7680	5200	1302	1923
2	2,06	2,82	3,46	8680	6200	1152	1613
2	1,92	2,69	3,46	9360	6530	1068	1531

t′	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	1,72	2,41	3,46	10510	7350	952	1360
4	1,6	2,2	3,46	11340	8100	882	1234
4	1,46	1,93	3,46	12480	9310	801	1074
4	1,34	1,78	3,46	13650	10140	733	986
4	1,27	1,65	3,46	14440	10980	693	911
4	1,21	1,46	3,46	15170	12480	659	801
4	1,14	1,44	3,46	16140	12660	620	790
4	1,12	1,38	3,46	16440	13240	608	755
4	1,07	1,3	3,46	17230	14180	580	705

Fig. 7 (Curve 6).

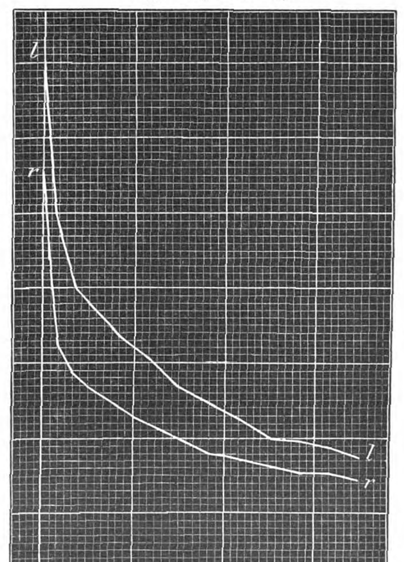


Fig. 8 (Curve 7 zu Tab. XI).

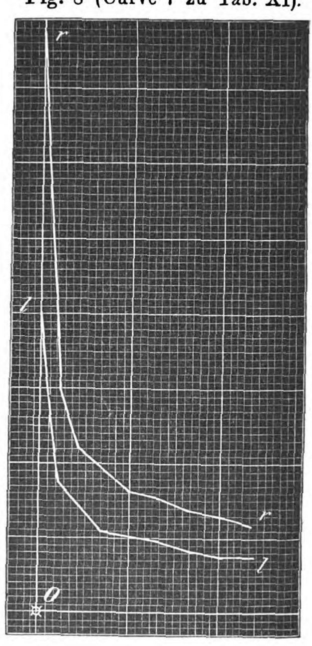


Tabelle XI.

Kathode auf der Brust, Anoden auf den Beugeseiten der Vorderarme angebracht.

r. Anode mit 1 proc. ClNa-Lösung,

l. Anode mit 1 proc. BrNa-Lösung getränkt. $I_k = 25$ M-A durch 5′.

t′	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	5,16	2,93	3,68	3263	6158	3064	1624
2,5′	2,28	1,36	3,68	8127	14135	1230	708
2,5′	1,82	1,09	3,68	11270	17815	887	561
3	1,52	0,93	3,65	12565	21025	796	476
4	1,32	0,82	3,65	15585	23935	642	418
4	1,17	0,73	3,65	16550	26975	604	371
4	1,07	0,68	3,65	18165	29015	551	345
4	1,00	0,64	3,65	19490	30875	513	324
4	0,93	0,62	3.65	21015	31910	476	313

TABELLE XII.

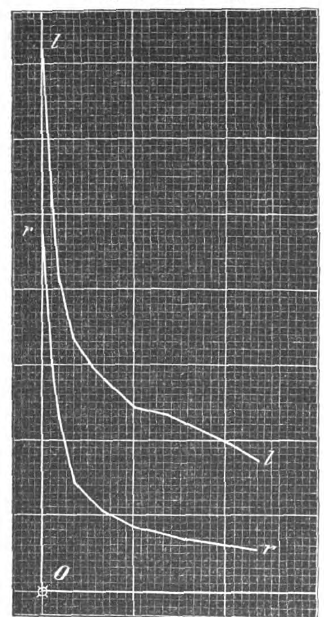
Kathode auf der Brust, Anoden auf den Vorderarmen (Beugeseite) befestigt.
r. Anode mit 1 proc. ClNa-Lösung,
l. Anode mit 1 proc. BrNa-Lösung gesättigt.
$I_k = 25$ M-A.

t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r \cdot 10^7$	$L_l \cdot 10^7$
	5,06	3,4	3,64	3207	5138	3108	1946
2	3,32	2,43	3,64	5294	7507	1889	1332
2,5	2,76	2,06	3,64	6503	8968	1538	1115
4	2,3	1,82	3,64	7974	10250	1243	976
4	2,19	1,72	3,64	8390	10895	1192	918
4	2,03	1,65	3,64	9112	11385	1097	878
4	1,9	1,58	3,64	9785	11925	1022	839
4	1,83	1,56	3,64	10185	12085	982	827

TABELLE XIII.

Anordnung wie bei XII.
r. Anode 1 proc. JNa-Lösung,
l. Anode 1 proc. BrNa-Lösung enthaltend.
$I_k = 25$ M-A.

Fig 9 (Curve 8).



t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	3,35	4,75	3,64	5226	3465	1913	2886
2	1,42	3,03	3,64	10445	5860	968	1706
2	1,06	2,5	3,64	17135	7258	584	1373
4	0,82	2,07	3,64	23665	8921	423	1120
4	0,67	1,83	3,64	29130	10190	343	981
4	0,59	1,69	3,64	33185	11095	301	901
4	0,53	1,6	3,64	37020	11765	270	850
4	0,5	1,51	3,64	39290	12505	255	800
4	0,46	1,42	3,64	42770	14200	234	704

Die gleich concentrirten Lösungen von ClNa, BrNa und JNa verhalten sich demnach entsprechend der Grösse ihrer Moleculargewichte, wie Lösungen eines und desselben Salzes von abnehmender Concentration, bezw. Leitungsfähigkeit. Zur Verificirung dieser Annahme wurde eine Reihe von Versuchen mit $^1/_{10}$ Normallösung von ClNa, BrNa und JNa ausgeführt.

Tabelle XIV.

Kathode (wie in allen Versuchen) 1 proc. NaCl-Lösung.
r. Anode $^1/_{10}$ Normal JNa-Lösung,
l. Anode $^1/_{10}$ Normal ClNa-Lösung enthaltend.
Kathode auf der Brust,
Anoden über den Beugeseiten der Vorderarme befestigt.
$I_k = 30$ M-A durch 5'.

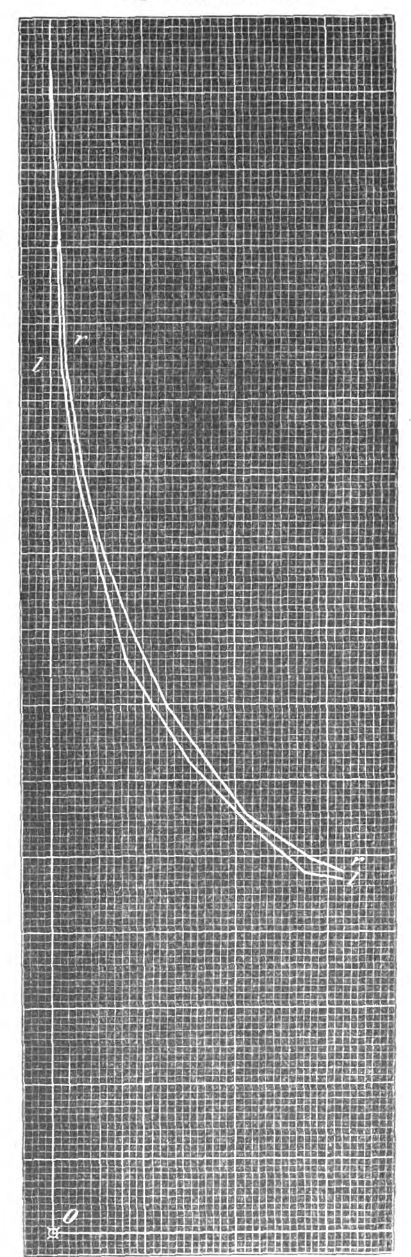
t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	6,00	5,65	2,625	1700	1490	5887	6711
2	4,3	4,00	2,625	2660	2910	3760	3436
2	4,00	3,7	2,625	2910	3200	3436	3125
4	3,325	3,08	2,625	3660	3880	2732	2577
4	2,88	2,66	2,625	4310	4720	2320	2118
4	2,625	2,53	2,625	4800	5000	2132	2000
4	2,5	2,325	2,625	5075	5510	1970	1815
4	2,3	2,125	2,625	5580	6090	1792	1642
4	2,15	1,99	2,65	6020	6550	1661	1526
4	—	—	—	—	—	—	—
4	2,1	1,91	2,65	6175	6860	1620	1457

Tabelle XV.

Dieselbe Anordnung wie bei XIV, nur r. Anode $^1/_{10}$ Normal NaCl-, l. Anode $^1/_{10}$ Normal JNa-Lösung enthaltend.

t'	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	6,3	6,3	2,56	1610	1610	6211	6211
2	5,2	5,00	2,56	2100	2215	4653	4515
2	4,65	4,46	2,56	2430	2570	4115	3891

Fig. 10 (Curve 9).



t′	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
2	4,35	4,26	2,56	2650	2720	3773	3677
4	3,93	3,68	2,56	3010	3260	3322	3067
4	3,5	3,38	2,56	3460	3610	2890	2770
4	3,22	3,12	2,56	3830	3950	2611	2532
4	3,02	2,95	2,56	4130	4240	2421	2358
4	2,08	2,78	2,56	4505	4540	2220	2203
4	2,68	2,63	2,56	4740	4840	2110	2066
4	2,56	2,525	2,56	4990	5070	2004	1972
4	2,46	2,43	2,56	5225	5300	1914	1887

TABELLE XVI.

Dieselbe Anordnung wie bei XIV, nur $I_k = 35$ M-A durch 5′.
r. Anode $^1/_{10}$ BrNa, l. Anode $^1/_{10}$ ClNa.

t′	I_{kr}	I_{kl}	I_R	W_r	W_l	$L_r . 10^7$	$L_l . 10^7$
	7,75	6,83	2,53	1100	1340	9091	7463
2	6,65	6,425	2,53	1390	1465	7194	6826
2	6,2	5,9	2,53	1540	1660	6493	6024
2	5,775	5,525	2,53	1710	1820	5848	5370
2	5,39	5,16	2,53	1880	2000	5319	5000
4	4,95	4,76	2,53	2110	2220	4740	4504
4	4,6	4,46	2,53	2320	2420	4310,5	4132
4	4,39	4,25	2,53	2470	2570	4048,5	3891
4	4,19	4,06	2,53	2620	2730	3817	3663
4	4,06	3,925	2,53	2730	2850	3663	3509
4	3,86	3,74	2,53	2905	3020	3442	3311
4	3,65	3,55	2,53	3110	3220	3215,5	3105,5
4	3,6	3,5	2,53	3165	3275	3159	3053
4	3,25	3,2	2,53	3580	3650	2793	2740

Die mit $^1/_{10}$ Normallösungen der angeführten Salze ermittelten und graphisch dargestellten Resultate zeigen in der That jene Uebereinstimmung, welche man bei der Untersuchung symmetrischer Hautstellen mit beiderseits gleichen Salzlösungen erhält (s. o.).

Zu welchen Schlüssen berechtigen nun die angeführten Bestimmungen? Zunächst zeigen sämmtliche gewonnenen Curven eine ähnliche Gestalt, einen anfangs jähen, dann immer geringer werdenden Abfall gegen die Abscisse. Ihre Form allein gestattet schon die Auswahl unter den in Betracht kommenden Factoren, hinsichtlich deren Werthigkeit für die Beseitigung einer in die Haut kataphoretisch geschafften Salzlösung. Es ist schon eingangs der zwei Möglichkeiten für diese Wirkung Erwähnung gethan worden. Indem durch die Kataphorese in der Oberhaut feinste Gänge mit leitender Flüssigkeit gefüllt werden, vermag die Abnahme der Leitungsfähigkeit des so gebildeten theilweise mit gut leitender Flüssigkeit gefüllten Hautcylin-

ders einerseits durch die Verminderung der relativen Quantität der leitenden Masse in der Haut durch einfache Entquellung zu Stande zu kommen, andererseits können durch Fortschaffung von Salz, also durch Veränderung der Concentration der in der Haut befindlichen Lösung Unterschiede in deren Leitungsfähigkeit entstehen. Geht man von der vereinfachenden Annahme aus, dass der Verlust an Leitungsfähigkeit in der Zeiteinheit von der jeweiligen Leitungsfähigkeit abhängt, indem man die Grösse der elastischen Gegenkräfte der Entquellung, bezw. der Concentration der Umgebung constant setzt, so genügt folgende elementare mathematische Betrachtung für diese Verhältnisse.

Wäre k_0 die anfängliche Leitungsfähigkeit, die sich nach dem Quotienten q in der Zeiteinheit verringert, dann ist $k_1 = k_0 \left(\frac{q-1}{q}\right)$ die Leitungsfähigkeit nach der Zeit 1 und $k_t = K = k_0 \left(\frac{q-1}{q}\right)^t$ die Leitungsfähigkeit nach der Zeit t, oder $\frac{q}{q-1} = C$ gesetzt, $K = K_0 . C^{-t}$.

Man gelangt zu einer Exponentialgleichung. Die gewonnenen Curven sollen Exponentiellen entsprechen. Die Substitution der erlangten Werthe in die allgemeine Gleichung $k = a + b . c^{-t}$ trifft in der That mit grosser Annäherung (8 proc. Fehler) zu.

Wie die Betrachtung der Curven lehrt, nimmt die Leitungsfähigkeit in der ersten Zeit plötzlich und in bedeutendem Maasse ab. Für diese rapide anfängliche Abnahme kann unmöglich die Diffusion, bezw. Aufnahme und Fortführung von Salz verantwortlich gemacht werden. Dass die Diffusion in eine beständig erneuerte (in vivo) Flüssigkeit für die Erklärung des jähen, mächtigen Abfalles der Curve nicht herangezogen werden kann, lehren die Versuche an der Leiche. Dieselben zeigen dasselbe Curvenbild unter Umständen, für die der verhältnissmässig träge Salzübertritt in stagnirende Flüssigkeit als concentrationsänderndes Moment Geltung hat.[1]) So bleibt für die Erklärung des anfangs raschen Sinkens der Leitungsfähigkeit der Haut nach maximaler kataphoretischer Quellung nur die durch die

1) Auch vergleichende Versuche an den oberen Extremitäten eines Individuums mit gleichen Lösungen, bei denen der venöse Abfluss an einer Extremität durch feste Umschnürung gehindert war, liessen keinen merklichen Unterschied in der Abnahme der Leitungsfähigkeit auf beiden Seiten hervortreten. Ein Versuch mit Anämisirung einer Extremität nach Esmarch vor der Messung, der eine vollständige Analogie mit den Verhältnissen bei der frischen Leiche geboten hätte, wurde wegen des bedeutenden Eingriffes nicht ausgeführt.

Thätigkeit von elastischen Kräften bewirkte Entquellung übrig, die der elektrische Strom während der Dauer seiner kataphorischen Wirkung überwinden muss. Dass dieses Auspressen der gut leitenden Salzlösung nach der Basis des Hautcylinders vorwiegend statt hat, begründet sowohl deren relative Grösse gegenüber dessen Mantelfläche als auch die Hautstructur.

Als Unterschied der am Lebenden erhaltenen Werthe im Vergleiche mit denjenigen der Leiche tritt im Allgemeinen ein tieferer Abfall der Curve hervor, die Entquellung ist am Lebenden meist vollständiger. Doch bieten mitunter Lebende Werthe dar, die sich denjenigen an der Leiche anschliessen.

Für verschieden concentrirte Lösungen desselben Salzes treten keine Unterschiede in der Entquellung, sondern nur solche der Leitungsfähigkeit der Flüssigkeit in die Erscheinung. Dasselbe gilt für Lösungen verschiedener Salze. Da die Leitungsfähigkeit dünner Molecularlösungen der Haloidsalze genügend übereinstimmt, verhalten sich auch die mit solchen an symmetrischen Hautstellen gewonnenen Curven, wie die mit gleichen Lösungen desselben Salzes erzielten.

Werthe, die mit dieser Methode an verschiedenen Individuen erhalten wurden, erscheinen untereinander nicht vergleichbar, was schon in der verschiedenen Hautstructur einen ausreichenden Grund findet. Auf asymmetrische Hautstellen desselben Individuums angewendet, vermag jedoch dieses Verfahren über die physiologischen Quellbarkeitsverhältnisse der Haut an verschiedenen Körperstellen Aufschluss zu geben.

Die gewonnenen Anschauungen sind sehr wohl im Stande die physiologischen wie pathologischen Erfahrungen über den elektrischen Leitungswiderstand der Haut aufzuklären. Wenn bis zu jener Stromstärke, die den maximalen kataphoretischen Effect bewirkt, einem jeden Werthe derselben ein constantes sogenanntes relatives Minimum des Leitungswiderstandes der Haut entspricht, so ist dies nur der Ausdruck für die Thatsache, dass eine jede Stromstärke unter dem oben erwähnten Grenzwerthe ausreicht, einen bestimmten Theil der elastischen Gegenkräfte der kataphoretischen Quellung zu überwinden. Das relative Minimum zeigt dann den erreichten dynamischen Gleichgewichtszustand an. Zur Zeit des absoluten Minimums des Leitungswiderstandes sind sämmtliche Gegenkräfte überwunden.

Ein jedes Sinken der Stromstärke lässt den Leitungswiderstand bis zu jenem Werthe ansteigen, der dieser als Ausdruck für das Gleichgewicht der Quellung und Entquellung in der Haut entspricht. In pathologischen Fällen ermittelte Abweichungen der Widerstands-

werthe sind nur das Zeichen einer verschiedenen Oberhautstructur und zeigen (mit Ausnahme localer Hauterkrankungen) stets Werthe, die man gelegentlich auch bei Gesunden antrifft (l. c.). Die eben klargelegten Ursachen für das Zustandekommen der relativen und absoluten Minima lassen auch das Bestehen eines directen Zusammenhanges von Leitungswiderstand der Haut und inneren Krankheiten (Vigouroux, Martius, Kahler, Eulenburg u. s. w.) von vornherein zweifelhaft erscheinen.

Die Thatsache, dass kataphoretisch eingebrachte Salze in den Secreten nach kurzer Zeit nachweisbar sind, beweist unwiderleglich deren Aufnahme in die Circulation. Ob die letztere sowie die einfache Diffusion (an der Leiche) die Leitungsfähigkeit in der Haut befindlicher Salzlösungen genügend beeinflusst, ist aus den obigen Curven nicht ohne Weiteres zu erkennen. Diese Vorgänge könnten auch nur den aus dem (der Messung zugänglichen) Hautcylinder ausgetretenen Antheil der Salzlösung betreffen. Gewiss ist, dass dieselben für den Theil der Curve, der jäh absteigt in ihrem Einflusse, vernachlässigbar sind. Sie würden also, wenn überhaupt, nur für den allmählich absinkenden Curvenabschnitt merklich werden.

Die Uebereinstimmung der Curvenendstücke bei Verwendung von Normallösungen wie die Constanz der Abweichungen bei verschieden concentrirten Salzlösungen würde dann die Diffusion und Resorption der Lösungen von ClNa, BrNa und JNa in den verwendeten Concentrationen als vornehmlich abhängig von den geläufigen physikalischen Gesetzen erscheinen lassen.

Erklärung der Curven.

Eine Einheit der Ordinate entspricht $L = 40$, eine Einheit der Abscisse entspricht $t = 1'$.

Curve 1. Leichenversuch, Tab. I mit 1 proc. NaCl-Lösung.
Curve 2. Tab. V, beiderseits 1 proc. NaCl-Lösung.
Curve 3. Tab. VI, (r, r) 1 proc., (l, l) 3 proc. NaCl-Lösung.
Curve 4. Tab. XII, (r r) 0,5 proc., (l, l) 1,5 proc. NaCl-Lösung.
Curve 5. Tab. XIII, (r, r) 1,5 proc., (l, l) 4,5 proc. NaCl-Lösung.
Curve 6. Tab. X, (r, r) 1 proc. NaJ-, (l, l) 1 proc. NaCl-Lösung.
Curve 7. Tab. XI, (r, r) 1 proc. NaCl-, (l, l) 1 proc. NaBr-Lösung.
Curve 8. Tab. XIII, (r, r) 1 proc. NaJ-, (l, l) 1 proc. NaBr-Lösung.
Curve 9. Tab. XV, (r, r) $^1/_{10}$ NaCl-Normal-, (l, l) $^1/_{10}$ NaJ-Normallösung.

VIII.

Aus dem physiolog. Institut der budapester kgl. ung. thierärztlichen Akademie.

Die Resorption der Gifte an abgekühlten Körperstellen.

Von

Dr. Julius v. Kóssa,
Docent a. d. Universität.

Die interessante Erfahrung Luchsinger's ist bekannt, dass, wenn wir drei Frösche mit Pikrotoxin vergiften, und sie abgesondert, je einen in Wasser von 0°, 15°, resp. 32° Temperatur geben, so erscheinen die Krämpfe zu allererst (schon nach einigen Minuten) beim Frosche im Wasser von 32°, etwas später beim Thier im Wasser von 15°, und nur nach sehr langer Zeit oder überhaupt nicht beim Frosche im 0° Wasser, der die Symptome der Vergiftung nur nach Entfernung aus dem Wasser zeigt. Diesen Versuch, der sich zur Demonstration der äusseren Bedingungen der Giftwirkungen sehr gut eignet, wiederholte auch ich oft bei der Untersuchung der Pikrotoxinwirkung, ausnahmslos mit demselben Erfolge wie Luchsinger; die Ursache konnte ich mir aber nicht erklären, denn die abstracte, allgemeine Erklärung Lauder Brunton's, dass die Wirkung der Arzneien und Gifte nichts anderes sei, als eine Wechselwirkung zwischen den Elementartheilen des Organismus und den betreffenden Mitteln, — dieser Process aber bei höherer Temperatur gewöhnlich schneller und leichter vor sich geht als bei niederer — war mir nicht genügend, denn sie giebt den eigentlichen Grund dieser Erscheinung nicht an. Man hätte als Ursache annehmen können, dass die kalte Umgebung die Erregbarkeit derjenigen Theile des centralen Nervensystems, auf welche das Pikrotoxin eine specielle Wirkung hat, herabmindert; andere gewichtige Gründe sprachen aber dafür, dass die Kälte die Resorption in solchem Grade hindert, dass auch die Symptome der Vergiftung fortbleiben. Meine unten folgenden Versuche beweisen zur Genüge diese meine Ansicht.

Ich muss bemerken, dass heute die Frage, wie sich die Wirkung von Arzneien und Giften ändert, wenn wir die Umgebung des

Thieres (Luft oder Wasser) abkühlen, eine so ziemlich ausgedehnte Literatur hat. Claude Bernard machte zuerst die Beobachtung, dass die Gifte auf Frösche in kaltem Wasser eine schwächere Wirkung haben, als auf solche in warmem Wasser. L. Brunton und Cash bewiesen es durch Experimente, dass Kaninchen durch Kupfer und Kaliumsalze vergiftet in warmem Zimmer rascher verenden, als bei gewöhnlicher Zimmertemperatur. Auch mit Veratrin, Baryumsalzen, Guanidin und anorganischen Muskelgiften (Mangan, Zink) machten sie gleiche Versuche. Ebenso Kronecker und Ringer (mit Aether, resp. Veratrin) am Froschherzen; Kunde und Foster (mit Strychnin) an Fröschen.[1])

Aber nur von Sassezky[2]) besitzen wir solche Versuche (am Menschen), welche uns beweisen, dass gewisse als Arzneien gebrauchte Mittel schneller resorbirt werden von der Haut, vom Magen aus oder per anum, wenn man die Temperatur der Hautstelle, an der man injicirt, erhöht, oder diese Mittel in warmen Lösungen anwendet. Er hat an der Klinik Manassein's an gesunden und kranken Menschen experimentirt, indem er Pilokarpin, Morphin hydrochlorat, Jodkali und gelbes Blutlaugensalz an der hinteren Fläche des Vorderarmes subcutan injicirte. Vor der Injection erhöhte er durch Umschläge die Temperatur der Hautstelle auf 39°, oder er setzte sie nach einigen Tagen an demselben Individuum auf 12° herab; in letzterem Falle erschien das Mittel 3—4 Minuten später im Urin oder im Speichel, als in ersterem Falle.

Da diese Versuche an Menschen und theilweise nur mit kleinen Dosen stark wirkender Substanzen ausgeführt wurden, so bewegen sie sich natürlich nur innerhalb enger Grenzen. Zur Beantwortung der aufgeworfenen Frage dürften Thierexperimente viel entsprechender sein, schon aus dem Grunde, weil man nur so bestimmt entscheiden kann, ob und wie sich unter solchen Umständen die physiologische Reaction der Gifte verändert?

Ich injicirte daher Kaninchen nach vorheriger Abkühlung der Hautstelle Gifte subcutan; anfangs unter die Haut des Rückens, später (obwohl ich mich auch hier überzeugen konnte, dass die Abkühlung die Erscheinung der Vergiftung verzögerte) fand ich die vorderen

---

1) Literatur aller dieser siehe L. Brunton, Handbuch d. allgem. Pharmakologie u. Therapie (übers. von J. Zechmeister. Leipzig 1893) S. 48.

2) Ueber den Einfluss der Temperatur der Arzneimittel auf die Resorption derselben; ferner: Ueber den Einfluss erhöhter und herabgesetzter Temperatur auf die Resorption an der Stelle einer subcutanen Injection (St. Petersb. med. Wochenschr. 1880. Nr. 15 u. 19).

Extremitäten oder die Ohrmuscheln dazu geeigneter, da diese schnell und vollständig abgekühlt werden können.

Das Thier wurde auf den Rücken aufgespannt und das herabhängende Ohr in einen Porzellantiegel gesteckt, der mit Schnee oder kaltem Wasser gefüllt war. Anfangs gebrauchte ich eine Mischung von Schnee und Salz (Temperatur — 7°, — 8° C.), später eine Schnee- und Wassermischung (1 Theil Schnee, 2 Theile Wasser); am Ende einfaches Wasserleitungswasser (Februar, März) dessen Temperatur + 7° war. Ich kam zu dem überraschenden Ergebniss, dass an solchen Thieren, deren Ohr schon einige (5—10) Minuten vor der Injection ins Wasser gesteckt wurde, selbst die vehementesten Gifte (Cyankalium, Strychnin, Pikrotoxin) nicht das geringste Symptom einer Vergiftung erzeugten, selbst nachdem ich die Abkühlung nach einer Zeit (1—1½ Stunden) einstellte. Die auf diese Weise behandelten Thiere blieben in allen meinen Versuchen am Leben, während die Controllthiere (deren Ohrmuschel nicht abgekühlt wurde), — trotzdem sie immer, in einigen Fällen sogar um 400—500 g schwerer waren als die abgekühlten Thiere — in allen Fällen zu Grunde gingen, oder wenigstens eine heftige Vergiftung durchmachen müssten.

Versuch 1.

Kaninchen, Körpergewicht 1545 g; linke vordere Extremität Vormittags 9 h. 57 m. in eine Kältemischung (4 Theile Schnee, 1 Theil Kochsalz) gelegt, in welcher sie 3 Min. verblieb; um 9 h. 60 m. wurde 1 mg Strychninnitrat injicirt.[1]) 10 h. 18 m. wurde das Gemisch erneuert; gar kein Symptom der Vergiftung; um 10 h. 40 m. wurde die Extremität aus dem Gemisch entfernt, in welchem sie also 1 St. 43 Min. war, ohne dass sich das geringste Zeichen einer Vergiftung gezeigt hätte. Um 12 h. 10 m. ist das Thier ganz ruhig; um 1 h. 22 m. ebenfalls. Tags darauf ganz normal; an der abgekühlten Extremität ist eine geringe Temperaturerhöhung bemerkbar, im Uebrigen ist die Extremität nicht schmerzhaft und wird ganz gut benutzt.

Controllversuch.

Einem Kaninchen (1930 g) wird um 9 h. 59 m. 1 mg Strychninnitrat an der vorderen Extremität subcutan injicirt; sehr bald tritt Unruhe ein und um 10 h. 11 m. der Tod.

Versuch 2.

Kaninchen, 1540 g. — Um 10 m. 37 m. wird das linke Ohr in ein Gemisch von Schnee und Salz gesteckt; Resp. 36. Um 10 h. 56 m. wird ein Centigramm Cyankalium injicirt. Respiration um 11 h. 1 m. 40.

---

1) Natürlich wurde darauf wohl acht gegeben, damit die Lösung nicht in ein Blutgefäss injicirt werde.

Um 11 h. 18 m. ist die Respiration ebenfalls ganz ruhig; das Ohr wird aus dem Gemisch entfernt; Respiration um 11 h. 32 m. ruhig; 11 h. 50 m. ebenfalls. Die injicirt und nicht resorbirte Lösung bildet an der Injectionsstelle eine Blase. Tags darauf ist das Thier normal. Das Ohr ist wärmer als das andere.

Controllversuch.

Einem Kaninchen (1835 g) wird um 10 h. 43 m. 1 cg CNK am linken Ohr subcutan eingespritzt. Um 10 h. 45 m. ist das Thier ruhig, schüttelt den Kopf, Respiration frequent, athmet dyspnoisch. Um 10 h. 47 m. Krämpfe; entleert Urin; um 10 h. 52 m. liegt es unbeweglich auf der Seite; schnappt nach der Luft. Um 10 h. 57 m. allgemeine Krämpfe, das Thier rollt um die Längsaxe. Um 10 h. 59 m. neuerdings Krämpfe; um 11 h. 32 m. setzt es sich auf; Somnolenz. Blieb am Leben. Vom Ohre verschwand die injicirte Giftlösung ganz; nur an der Stelle der Injection blieb als Aetzwirkung des Giftes eine starke Röthung zurück.

Versuch 3.

Kaninchen, 1210 g. Um 4 h. 55 m. aufgespannt; 4 h. 60 m. wird das Ohr in ein Gemisch von 1 Theil Schnee und 2 Theile Wasser gegeben. (Die Temperatur ist am Boden des Tiegels — 4°, an der Oberfläche des Gemisches + 1° C.) Respiration 56, 5 h. 14 m. 2 mg Pikrotoxin subcutan injicirt. Um 5 h. 27 m. absolute Ruhe; Respiration 48. 5 h. 45 m. ebenfalls; das Wasser wurde bis jetzt nicht gewechselt; Temperatur + 5° C. 6 h. 5 m. ist das Experiment beendet. Tags darauf ist das Kaninchen ganz normal.

Controllversuch.

Einem Kaninchen (1240 g) wird um 5 h. 6 m. 2 mg Pikrotoxin unter die Haut des rechten Ohres injicirt. Um 5 h. 24 m. Mastication, spitzt die Ohren, lässt Faeces. Um 5 h. 30 m. die ersten Krämpfe. Zwangsbewegungen nach vorn; neue Defäcation. Um 5 h. 35 m. neue Krämpfe. Von 5 h. 40 m. bis 6 h. 5 m. andauernde klonische Krämpfe, Zähneknirschen; liegt auf der Seite. Abends 7 h. 35 m. Tod.

Versuch 4.

Kaninchen von 1910 g Gewicht; Vorm. 9 h. 35 m. ausgespannt. Um 9 h. 39 m. wird ins linke Ohr ein Milligramm Strychninnitrat injicirt; 2 Min. nach der Injection wird das Ohr in Wasser von + 5° C. gesteckt. Um 10 h. 30 Min. kein Symptom der Vergiftung; Wärmegrad des Wassers + 9° C. Um 10 h. 42 m. wird das Wasser (+ 5°) erneuert. Um 11 h. wird das Kaninchen vom Brett herabgenommen; Reflexe ein wenig erhöht; Tags darauf ist das Thier ganz gesund.

Controllversuch.

Tags darauf um 9 h. 1 m. wird demselben Kaninchen ins selbe Ohr 1 mg Strychnin nitr. injicirt. Um 9 h. 13 m. sind die Reflexe erhöht;

das Thier ist sehr unruhig. Um 9 h. 20 m. bekommt es einen starken Tetanusanfall, welcher sich 4—5 mal wiederholt.

Versuch 5.

Kaninchen von 1602 g. Aufspannung Vormittags um 10 h. 45 m. Das linke Ohr wird um 10 h. 50 m. in ein Wasser von + 7° C. gesteckt. Um 10 h. 60 m. Injection von 1 mg Strychninnitrat in das abgekühlte Ohr. Um 11 h. 5 m. wird das Wasser erneuert; um 10 h. 10 m. ebenfalls; um 11 h. 15 m. ebenfalls. Um 11 h. 30 m. ist die Temperatur des Wassers 7¾° C. Um 11 h. 45 m. dasselbe Wasser (Temp. 10¾° C.). Es wird frisches Wasser (+ 7°) eingegossen. Um 11 h. 60 m. wird das Wasser erneuert. Um 12 h. 15 m. wird das Experiment beendet. Während des Versuches zeigte sich gar kein Symptom der Vergiftung. (Selbst die Reflexe waren nicht gesteigert.) Tags darauf lebt das Kaninchen und ist gesund.

Controllversuch.

Einem Kaninchen (2110 g) wird um 11 h. 4 m. 1 mg Strychninnitrat ins linke Ohr subcutan injicirt. Um 11 h. 35 m. der erste Tetanusanfall, der sofort zum Tode führt.

Die Erklärung dieser Beobachtungen ist ohne Zweifel darin zu suchen, dass das Gift überhaupt nicht resorbirt wurde. Dies beweist einer meiner Versuche, indem ich zwei Kaninchen (2120 g und 1650 g), je 30 cg Jodnatrium in Lösung injicirte; nach 45 Min. nahm ich von beiden Urin. Im Urin des abgekühlten Thieres fand sich keine Spur von Jod; während im Urin des Controllthieres, nach Behandlung mit concentrirter Salpetersäure und Chloroform, viel Jod nachzuweisen war.

Man könnte zwar denken, dass der Grund des absoluten Ausbleibens der Resorption darin zu suchen wäre, dass die Giftlösung, oder ein grosser Theil derselben an der Injectionsstelle in die umgebende Flüssigkeit, in der die Abkühlung erfolgte, ausfloss, oder sich durch Osmose durch die Haut entfernte; so dass die angeführten Resultate eigentlich nur Versuchsfehler wären. Folgendes Experiment überzeugt uns von der Unhaltbarkeit dieser Annahme:

Versuch 10.

Kaninchen (1170 g) wird um 10 h. 40 m. aufgespannt; Anfang der Abkühlung des linken Ohres 10 h. 45 m. (Wassertemperatur 9° C.). Um 10 h. 55 m. wird 1 mg Strychninnitrat subcutan injicirt und die Injectionsöffnung mit einer Pince hémostatique verschlossen. Um 10 h. 57 m. ist die Temperatur des Wassers + 11° C. Das Wasser wird erneuert. Um 11 h. 10 m. frisches Wasser (8,5° C.). Das Thier verhält sich ganz ruhig. 11 h. 39 m. neuerdings frisches Wasser (Temperatur 8°). Um 12 h. 20 m. wird das Experiment beendet, da sich

keine Zeichen einer Vergiftung zeigten. Von der Injectionsstelle verschwand die Lösung gänzlich; die Stelle wird ausgeschnitten, das herausfliessende Serum zeigt keine Spur von bitterem Geschmack. Das Gift wurde also ganz resorbirt.

Contollversuch.

Einem Kaninchen (1510 g) wird um 11 h. 3 m. 1 mg Strychninnitrat ins linke Ohr injicirt. Um 11 h. 55 m. sind die Reflexe sehr erhöht. Um 12 h. 1 m. Tetanus; 12 h. 10 m. Tod.

Uebrigens, dass die Osmose ausgeschlossen ist, war schon a priori ersichtlich; denn ich gebrauchte so stark wirkende Gifte (Cyankali) zu meinen Versuchen, welche schon nach 2—3 Minuten die ausgeprägten Zeichen der Vergiftung verursachen, und diese kurze Zeit wäre nicht genügend dazu, dass sich ein so grosses Quantum des Giftes durch Osmose entferne. Dass selbst nach dem Einstellen der Abkühlung sich keine Symptome der Vergiftung zeigen, das erklärt sich ebenfalls aus dem letzten Versuch; bei Abkühlungen durch Wasser mit verhältnissmässig höherer Temperatur (+ 7 — 11° C.), wird das Gift zwar resorbirt, aber nur successive in minimalen Mengen, und diese werden auch alsogleich eliminirt (da der gehinderten Resorption die unveränderte Energie der Absonderung gegenübersteht). So dass auf diese Weise in der Zeiteinheit so geringe Quantitäten des Giftes im Organismus vorhanden sind, dass diese eine äusserlich bemerkbare Vergiftung nicht verursachen können. In erhöhtem Maasse kommen diese Umstände in Betracht, wenn die Abkühlung sehr bedeutend ist; in solchen Fällen tritt absolute Verhinderung der Resorption ein und die Ausscheidung des Giftes in minimalen Partien geht dann bei der nachfolgenden allmählichen langsamen Erwärmung des Ohres vor sich.

Dass aber in allen diesen Versuchen die Kältewirkung es ist, aus der die Lebensrettung zu erklären ist, geht aus folgendem Versuch hervor:

Versuch 15.

Das im 10. Versuch verwendete Kaninchen (1170 g) wird (9 Tage später) Vormittags 10 h. 40 m. aufgespannt. Um 10 h. 44 m. wird das rechte Ohr in 40° Wasser getaucht; 10 h. 57 m. wird 1 mg Strychninnitrat injicirt. Um 11 h. 5 m. verursacht ein Schlag auf den Tisch kurze Zeit dauernde Krämpfe. 11 h. 6 m.: erster Tetanusanfall; dann sich andauernd erneuernde Krämpfe. 11 h. 38 m. Tod.

Ich glaube, dass diese Versuche uns auch den Weg andeuten, wie man Vergiftungen am schnellsten und einfachsten mit Erfolg

behandeln könnte, die durch subcutane Injection oder durch offene Wunden erfolgen (Schlangenbiss, Biss wüthender Hunde, Insectenstiche u. s. w.), denen wir bis jetzt so ohnmächtig gegenüberstehen. Die oben erwähnten Ergebnisse sind zweifellos auch physiologisch interessant, da bei Resorption der Nahrungsstoffe die Temperatur des betreffenden Organs gewiss eine bedeutende Rolle spielt.

Budapest, April 1895.

IX.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder
in Heidelberg.

Ueber Xanthinkörper im Harn des Leukämikers.

Von

Dr. St. Bondsyński und Dr. R. Gottlieb.

Das Schicksal der Xanthinkörper im Organismus steht in naher Beziehung zu der Frage der Harnsäurebildung. Seitdem die nahe Verwandtschaft der Harnsäure zu den Xanthinbasen durch die chemische Forschung festgestellt ist und seitdem die Arbeiten Kossel's und seiner Schule die Entstehung der Xanthinbasen als Zerfallsproducte des Zellkerns erwiesen haben, hat man in ihnen die Quelle der Harnsäure im Organismus gesucht. Ein Beweis dieser Umwandlung konnte aber bisher nicht erbracht werden. Denn nur im Organismus der Vögel, in welchem die Harnsäure bekanntlich als Endproduct des Stoffwechsels eine ganz andere Rolle spielt als beim Säugethiere, hat v. Mach[1]) im Anschluss an die bekannten Versuche Minkowski's den Uebergang von Hypoxanthin in Harnsäure nachweisen können. Die Ergebnisse der zahlreichen Versuche am Säugethiere sind dagegen von der ersten umfassenden Arbeit Stadthagen's[2]) an bis in die neueste Zeit unklar und vieldeutig geblieben. Immerhin mehren sich aber in den letzten Jahren die Beobachtungen, welche die Harnsäurebildung aus den Xanthinkörpern der Nucleïne wahrscheinlich machen. In dieser Richtung sind vor Allem die Untersuchungen Horbaczewski's[3]) zu nennen, der den höchst auffallenden Parallelismus zwischen Harnsäureausscheidung und Leukocytenzahl näher verfolgte und auf Grund dieses Parallelismus die Harnsäure in erster Linie aus den Nucleïnen dieser vergänglichsten Zellen, der Leukocyten, herleitet. Weiter ist es aber Horbaczewski auch ge-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 389.
2) Virchow's Archiv. Bd. CIX. S. 390. 1887.
3) Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. W. Bd. C. III. S. 13. 1891.

lungen, durch Digestion von Milzbrei mit Blut bei Körperwärme Harnsäure zu erhalten. Ausserhalb des Organismus haben endlich Emil Fischer und Ach[1]) in allerjüngster Zeit durch Ueberführung der Dimethylharnsäure in Theophyllin den auch von der synthetischen Chemie lange vergebens gesuchten Uebergang der einen Gruppe in die andere gefunden; hierdurch erscheint die chemische Grundlage für die Annahme einer Umwandlung auch der Xanthinkörper in Harnsäure um so fester begründet.

Der Annahme einer Harnsäurebildung aus Xanthinkörpern scheinen nur die Resultate zu widersprechen, welche die Versuche nach Zufuhr von Xanthinkörpern per os ergeben haben; dieselben weisen nämlich eher auf eine leichte Zerstörbarkeit im Organismus als auf einen Uebergang in Harnsäure hin. So haben Nencki und Sieber[2]) nach Verfütterung von Xanthin, Kerner[3]) und Stadthagen[4]) nach Guanin an Hunden weder Harnsäurevermehrung noch auch eine unveränderte Ausscheidung der verfütterten Substanzen beobachtet. Die Versuche mit Darreichung von Nucleïn, der Muttersubstanz der Xanthinkörper ergaben weniger übereinstimmende Resultate. Stadthagen (l. c.) und Gumlich[5]) kamen zu negativen Ergebnissen, während Horbaczewski (l. c.) und Richter[6]) nach Einnahme von Nucleïn und nucleïnsaurem Natron Steigerung der Harnsäureausscheidung constatirten; da aber die Nucleïnsäure gleichzeitig Leukocytose und dadurch vermehrten Untergang von Leukocyten hervorruft, so sind die Ergebnisse keineswegs eindeutig. Die per os eingeführten Xanthinkörper werden jedenfalls im gesunden Organismus leicht weiter, wohl bis zu den nächsten Vorstufen des Harnstoffs zerstört.

Bei diesem Stande der Frage nach der Harnsäurebildung aus Xanthinbasen erlangt das Studium eines pathologischen Processes um so grössere Bedeutung, in welchem neben Harnsäure auch die Xanthinkörper in vermehrter Menge im Harn auftreten. Ein Fall von Leukämie, der sehr erhebliche Mengen von Xanthinbasen ausschied und den Herr Geheimrath Erb die Güte hatte uns zur Untersuchung zu überlassen, bot uns eine willkommene Gelegenheit, einen Beitrag zur Kenntniss der Ausscheidung dieser Substanzen zu liefern.

1) Berichte d. Berliner Akad. 1895.
2) Pflüger's Archiv. Bd. XXXI. S. 347. 1883.
3) Annal. d. Chem. Bd. CIII. S. 249.
4) Virchow's Archiv. Bd. CIX. S. 417. 1887.
5) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVIII. S. 508.
6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVII. S. 290.

Die folgenden Notizen aus der Krankengeschichte des Falles verdanken wir der Freundlichkeit des Herrn Assistenzarzt Dr. Battlehner.

Pat. F. F., der im Anschluss an Gelenkrheumatismus seit mehreren Jahren an leichteren Störungen seitens des Herzens leidet, bemerkte zuerst vor etwa 2 Jahren Drüsenschwellungen in der Achsel und Leistengegend. Bei der Aufnahme (6. Dec. 1894) fand sich eine sehr bedeutende Anschwellung der Unterkieferdrüsen sowie der Cervicaldrüsen, die dicke Drüsenpackete bilden; die Achseldrüsen sind bis Gänseeigrösse, die Leistendrüsen bis Kastaniengrösse angeschwollen. Herzdämpfung etwas vergrössert, über dem Herzen sykolisches Geräusch. Abdomen stark aufgetrieben. Ein grosser harter und glatter Tumor der Milz von 33 cm Länge und 17 cm Breite. Etwas Oedem an den Füssen; Dyspnoe besteht nicht. Blutbefund: Hämoglobingehalt (Fleischl) 30 Proc. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikcentimeter 1 500 000, die der weissen 500 000. Verhältniss der rothen zu den weissen Blutzellen 1 : 3. Die weissen Blutzellen sind hauptsächlich Lymphocyten, die Anzahl grosser Leukocyten myelogenen Ursprungs ist gering. Diagnose: Lymphatisch-lienale und wahrscheinlich auch myelogene Leukämie.

Verschiedene Blutuntersuchungen während der Behandlung ergaben immer das Verhältniss der rothen Blutkörperchen zu den weissen 1 : 3, während die Anzahl der rothen und der Hämoglobingehalt etwas anstiegen, dabei nahm die Anzahl eosinophiler Leukocyten myelogenen Ursprungs während der Beobachtung zu. Im späteren Verlaufe der Krankheit stellte sich eine ausgedehnte Eiterung am rechten Unterkiefer ein, die zur Nekrose des Unterkiefers führte und die Resection desselben nöthig machte, nach der (12. März) der Exitus eintrat. Anatomische Diagnose: Lymphatisch-lienale und myelogene Leukämie.

Bei der Harnuntersuchung wandten wir unser Interesse in erster Linie der Ausscheidung der Xanthinkörper zu. Dass dieselben bei Leukämie vermehrt erscheinen, ist seit langer Zeit bekannt. Insbesondere wurde ihre Zunahme von Scherer[1]), Salomon[2]) und Kossel[3]) u. A. nachgewiesen; Stadthagen (l. c.) versuchte dann zuerst einen quantitativen Vergleich der Xanthinbasen in normalem und Leukämieharn und fand die tägliche normale Ausscheidung (von 3 cg) auf mehr als das Doppelte (8 cg) gesteigert; doch sind die absoluten Werthe, die er durch Silberfällung ermittelte, sehr gering. In neuerer Zeit hat dann Drechsel[4]) auf die Fällung der Harnsäure und der Xanthinbasen durch Kupferoxydul aufmerksam gemacht und Krüger[5]) dies Verfahren in zweckmässiger Weise durch

1) Verhandl. d. Würzburger med. Ges. II. 1852.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. II. S. 80.
3) Ebenda. Bd. VII. S. 22.
4) Bericht d. deutsch. chem. Ges. Bd. XXV. S. 2454.
5) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVIII. S. 351.

gleichzeitige Anwendung von Kupfersulfat und Natriumbisulfit als Reductionsmittel modificirt. Indem Krüger zeigte, dass die Ausfällung der Harnsäure und der normalen Xanthinbasen des Harns in der Wärme eine vollständige sei, konnte er eine Methode ihrer quantitativen Bestimmung ausarbeiten; indem einerseits der N-Gehalt des abgeschiedenen Kupferoxydulniederschlags nach Kjeldahl bestimmt wird, in einer anderen Harnportion aber der N-Gehalt der nach Salkowski-Ludwig abgeschiedenen Harnsäure, ergiebt sich aus der Differenz der in den Xanthinkörpern des Harns ausgeschiedene N. Schon Krüger[1]) hat mittelst dieser Methode eine Untersuchungsreihe an einem Leukämiker ausgeführt.

Auch wir wandten die Krüger'sche Methode zur Bestimmung der Xanthinkörper an. Wir bestimmten ferner täglich den Gesammtstickstoff nach Kjeldahl, die Harnsäure nach Salkowski-Ludwig, endlich den Antheil des Harnstickstoffs, der durch Phosphorwolframsäure fällbar ausgeschieden wurde. Die Ergebnisse von zwei Untersuchungsperioden, deren eine 6 Tage und die zweite 9 Tage umfasst, sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Um eine möglichst vollständige Untersuchung des Harns zu geben, wurden ferner an 2 Tagen die Menge der pro die ausgeschiedenen Fettsäuren bestimmt. Wir bedienten uns dabei einer Methode, die sich dem Einen von uns schon in anderweitigen Untersuchungen[2]) bewährt hatte. 1000 ccm Harn werden, wie es v. Jaksch[3]) empfohlen hat, mit circa 100 ccm Phosphorsäure von der Dichte 1,275 unter öfterem Zufügen von Wasser so lange destillirt, als das Destillat noch sauer übergeht.[4]) Das Destillat von etwa 2 Liter wird mit Barythydrat alkalisch gemacht, der überschüssige Baryt mit CO_2 ausgefällt und eingedampft; der Rückstand wird dann mit wenig Wasser aufgenommen, von einer geringen Menge Baryumcarbonat in eine Platinschale abfiltrirt, mit wenig Wasser nachgewaschen, getrocknet und die Barytsalze der Fettsäuren gewogen. Um zu einem Urtheile zu gelangen, welche Fettsäuren in dem so erhaltenen Gemisch der Barytsalze vorwiegen, wurde die Barytbestimmung gemacht. Doch hat die Methode den Vortheil, dass aus dem Rückstand auch mittelst Alkohol die einzelnen Fettsäuren dargestellt werden können.

1) Deutsche med. Wochenschr. Nr. 33. 1894.

2) Vgl. J. Léva, Virchow's Archiv. Bd. CXXV. S. 73 (Chemischer Bericht).

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. X.

4) Man muss darauf achten, dass der Inhalt des Kolbens nicht unter 300—400 ccm sinkt, da sonst der Uebergang von Salzsäure zu befürchten ist. In den Versuchen wurde stets auf etwa übergegangene Salzsäure geprüft.

Tag	Harnvolum in ccm	Gesammt-N	Harnsäure-N	Harnsäure und Xanthinbasen-N	Xanthinbasen-N	Verhältniss Xanthinbasen-N : Harnsäure-N	Harnsäure	Verhältniss Harnsäure-N : Gesammt-N	Verhältniss Harnsäure u. Basen-N : Gesammt-N	N durch Phosphorwolframsäure fällbar	durch Phosphorwolframsäure fällbar N in Proc.	Bemerkungen
15. Dec.	2105	23,262	0,3646	0,5001	0,1355	1 : 2,69	1,105	1 : 63,8	1 : 46,5	—	—	
16. "	1810	21,517	0,2433	0,4460	0,2027	1 : 1,20	0,737	1 : 88,5	1 : 48,3	—	—	
17. "	1455	17,086	0,2152	0,3710	0,1558	1 : 1,38	0,652	1 : 79,4	1 : 46,0	1,706	9,98	
18. "	1100	11,907	0,1700	0,2519	0,0819	1 : 2,08	0,515	1 : 69,7	1 : 47,3	1,349	11,70	
19. "	1350	13,146	0,1650	0,3006	0,1356	1 : 1,22	0,497	1 : 79,2	1 : 43,7	2,010	15,20	
20. "	1345	12,804	0,1660	0,3140	0,1480	1 : 1,12	0,503	1 : 77,1	1 : 40,8	1,365	10,66	
24. Jan.	1200	14,354	0,2016	0,3130	0,1114	1 : 1,81	0,6052	1 : 71,2	1 : 45,8	1,979	13,8	
25. "	1080	12,519	0,1693	0,2976	0,1283	1 : 1,32	0,5086	1 : 74,0	1 : 42,1	1,693	13,5	
26. "	1040	11,735	0,2213	0,2900	0,0687	1 : 3,22	0,6646	1 : 53,0	1 : 40,5	1,555	13,26	
27. "	1100	12,653	0,2137	0,3363	0,1226	1 : 1,74	0,6418	1 : 59,2	1 : 37,6	1,538	12,13	
28. u. 29.[1] Januar	1408	16,899	0,2096	0,4065	0,1969	1 : 1,06	0,6296	1 : 80,6	1 : 41,6	2,270	13,44	1,0 Theobromin als Diuretin genommen.
30. Jan.	1480	15,865	0,2702	0,4012	0,1310	1 : 2,07	0,8116	1 : 58,7	1 : 39,7	2,238	14,10	
31. "	1270	14,420	0,2561	0,3649	0,1088	1 : 2,36	0,7690	1 : 56,3	1 : 39,5	1,863	12,92	
1. Febr.	1200	15,254	0,2460	0,4296	0,1836	1 : 1,34	0,7386	1 : 62,0	1 : 35,5	1,949	12,77	
2. "	1175	13,690	0,2513	0,3883	0,1370	1 : 1,83	0,7548	1 : 54,5	1 : 35,3	1,852	12,52	
		Ammoniak		Barytsalze der Fettsäuren			Flüchtige Fettsäuren					
8. "		1,5129 NH_3		0,2697			0,1367					
9. "		1,459 "		0,2608			0,1343					

1) Der Harn der beiden Versuchstage wurde vereinigt. Die Zahlenangaben sind auf einen Tag berechnet.

Die Xanthinbasen sind im vorliegenden Falle dauernd und sehr auffallend vermehrt. Da, wie oben erwähnt, die Untersucher vor Krüger nur eine Darstellung der Xanthinkörper aus Leukämieharn, nicht aber ihre quantitative Abscheidung erreichten, so müssen unsere Resultate vor Allem mit denen Krüger's verglichen werden. Die Ausscheidung der Xanthinkörper übertrifft aber im vorliegenden Falle noch erheblich die von Krüger beobachtete Steigerung. Während in Krüger's Falle das Verhältniss von Basen-N : Harnsäure-N sich in den Grenzen 1 : 5 bis 1 : 3 bewegt, erreicht hier die Ausscheidung der Xanthinbasen häufig fast den Werth der Harnsäureausscheidung. Gegenüber einem Mittel von 0,0778 g Basen-N in der normalen Periode von Krüger's Fall, erhielten wir an einzelnen Tagen Werthe von 0,2027 g (17. December) und 0,1836 g (31. Januar) Basen-N, die 0,5—0,6 g Xanthinbasen pro die entsprechen würden. Da Krüger als Mittelzahl aus 19 normalen Harnen eine tägliche Ausscheidung von 0,0481 g N in Form der Xanthinbasen bestimmte, so liegt eine Steigerung der Xanthinkörper bis auf das Dreifache und Vierfache ihres normalen Werthes vor.[1])

Bei einer Zunahme der Xanthinkörper im Harn, die hier etwa der normalen Harnsäureausscheidung an Menge gleichkommt, erhebt sich die Frage, ob im Organismus des Leukämikers die Fähigkeit beeinträchtigt ist, die Xanthinkörper aus der Nahrung in normaler Weise zu zerstören. Die oben erwähnten Untersuchungen haben für den normalen Organismus die leichte Zerstörbarkeit der per os eingeführten Xanthinkörper ergeben. Wir versuchten deshalb der Frage experimentell näher zu treten, ob diese normale Zerstörung der Xanthinkörper im Organismus des Leukämikers behindert ist. Wir wählten aber zu unseren Versuchen nicht das Xanthin selbst, weil uns dasselbe in völliger Reinheit nicht zur Verfügung stand, dann aber auch wegen der ungenügenden Kenntniss, die wir für den menschlichen Organismus von seinen Schicksalen besitzen. Dagegen sind jetzt die Schicksale zweier methylirter Derivate des Xanthins, des Theobromin und Coffeïn genauer verfolgt worden. Insbesondere hat im hiesigen Institute Herr cand. med. E. Rost durch genaue quantitative Bestimmungen ermittelt, welcher Antheil von diesen Xanthinderivaten unverändert im Harn wieder-

1) Bei so grossen Xanthinmengen im Harne kann wohl heute kaum mehr an die Erklärung ihres Auftretens bei Leukämie gedacht werden, welche Stadthagen angedeutet hat, dass sie etwa auf das Vorkommen lymphatischer Neubildungen in den Nieren und vermehrter Abstossung des Nierenepithels zurückzuführen wären.

erscheint. Für Theobromin fand er beim Menschen eine unveränderte Ausscheidung von 13—20 Proc. Ferner gelang es uns nach Einnahme von Coffeïn und Theobromin als intermediäres Stoffwechselproduct Methylxanthin darzustellen und dadurch den Abbau der methylirten Xanthinderivate durch Abspaltung der Methylgruppe zu erweisen. Eine vermehrte Ausscheidung von Xanthin liess sich aber nach Einnahme der methylirten Derivate nicht nachweisen; dasselbe wird demnach im normalen Organismus wohl leicht weiter zerstört. Coffeïn und Theobromin durchlaufen also bei ihrer Zerstörung höchst wahrscheinlich die Stufe des Xanthins und so empfahl es sich zum Studium des Verhaltens der Xanthinkörper im Organismus des Leukämikers, diese in ihren Geschicken genauer bekannten Verbindungen heranzuziehen. Unser Patient erhielt in zwei Versuchen 1 g und 2,5 Theobromin in Form von Diuretin. Der Harn des Versuchstages und des darauffolgenden Tages wurden vereint und 1500 und 2000 ccm davon in der von E. Rost beschriebenen Weise auf Theobromin verarbeitet; nebenbei bestimmten wir auch die in das Chloroformextract der zerlegten Phosphorwolframsäurefällung übergegangene Menge Methylxanthin. Wir erhielten in dem einen Versuche 12 Proc. des eingenommenen Theobromin und 28 Proc. Methylxanthin, in dem zweiten Versuche 15 Proc. Theobromin wieder. In einem Controlversuche überzeugten wir uns, dass aus der gleichen Menge desselben Harns ohne vorherige Darreichung von Theobromin nur minimale Mengen von Xanthinkörpern bei der gleichen Behandlung in das Chloroformextract übergehen.

Es geht aus den Versuchen hervor, dass das per os genommene Xanthinderivat, Theobromin im Organismus des Leukämikers ebenso vollständig zerstört wird wie bei Gesunden; es erscheint ebenso viel unverändert und als Methylxanthin wieder und eine merkliche Zunahme der Xanthinkörper ist nicht nachweisbar.[1]) Eine Stoffwechselanomalie, durch welche die Zerstörung der Xanthinkörper im Organismus behindert würde, liegt demnach in der Leukämie nicht vor.

Hält man nun die Thatsache der normalen Zerstörbarkeit der

1) Die z. B. in dem ersten Theobrominversuch (28. und 29. Januar der Tabelle) auftretende Steigerung des Xanthinbasen-N erklärt sich aus dem Auftreten von Methylxanthin, das sich bei der Bestimmung wie die Xanthinbasen verhält. Ein Vergleich der Steigerung von 0,074 g N mit der N-Menge, die sich aus dem gleichzeitig bestimmten Methylxanthin (6,2826 g) berechnet, zeigt, dass jedenfalls keine nennenswerthe Zunahme des Basen-N auf Rechnung der anderen Xanthinkörper zu setzen ist.

per os eingeführten Xanthinkörper mit der abnormen Steigerung dieser Basen im Harne zusammen, so scheint daraus der Schluss hervorzugehen, dass die aus dem Kernzerfall, speciell dem Kernzerfall der Leukocyten hervorgehenden Xanthinkörper sich im Organismus ganz anders verhalten wie die vom Darm aus resorbirten. Während die letzteren beim Leukämiker in derselben Weise zerstört werden wie im normalen Organismus, treten die aus dem Kernzerfall stammenden in abnormer Menge im Harn auf. Die Xanthinkörper verhalten sich darin wie die Harnsäure; denn auch von der Harnsäure konnte Stadthagen zeigen, dass sie nach Einnahme per os von dem Leukämiker vollständig zerstört wird und nicht als solche im Harne erscheint. — Die Xanthinkörper im Harn werden demnach nicht infolge behinderter Zerstörung der per os eingeführten vermehrt ausgeschieden, sondern stammen aus dem Organismus selbst.

Zur Beurtheilung der Frage, welche Bedeutung den Xanthinbasen im Harn zukommt, ergeben sich weitere Anhaltspunkte aus dem täglichen Vergleich von Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung. Die Curven beider Ausscheidungen gehen nämlich keineswegs parallel; wenn vielmehr die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure über die Norm steigt, sinkt die Menge der Xanthinbasen im Harn und umgekehrt entspricht einem Absinken der Harnsäureausscheidung ein Steigen der im Harn enthaltenen Xanthinkörper. Es erklärt sich dieses Verhalten gewiss am ungezwungensten durch die Annahme, dass die Xanthinbasen an Stelle der Harnsäure ausgeschieden werden und dass die Harnsäure zum Theile wenigstens aus den Xanthinkörpern stammt. In dem von uns untersuchten Falle würde diese angenommene Umwandlung von einem Tage zum anderen nicht unbeträchtlich schwanken, so dass das Verhältniss des pro die ausgeschiedenen Basen-N zum Harnsäure-N sich zwischen 1 : 3 und 1 : 1 bewegt.

Eine solche Vertretung der Harnsäure durch Xanthinkörper spricht sich auch in den relativen Verhältnissen der Harnsäureausscheidung einerseits und der Summe der Harnsäure und Xanthinbasen andrerseits zur Gesammtzersetzung des Organismus aus. Während nämlich das Verhältniss Harnsäure-N zum Gesammt-N in sehr weiten Grenzen sich bewegt — in der ersten Versuchsperiode z. B. zwischen 1:63 und 1:88 — und dabei unregelmässige und plötzliche Schwankungen aufweist, zeigt das Verhältniss von Harnsäure- + Basen-N zum Gesammt-N eine regelmässige Curve und schwankt in viel engeren Grenzen — in der gleichen Versuchsperiode von 1 : 48,3 bis

1:40,8. Auch dieser Vergleich spricht zu Gunsten der Annahme, dass man nur die Gesammtsumme von Harnsäure + Xanthinbasen als ein Maass des Nucleïnzerfalls und besonders des Leukocytenstoffwechsels anzusehn hat; deshalb steht der Werth dieser Gesammtsumme in viel constanterem Verhältniss zum ausgeschiedenen Gesammt-N, als die einzelnen Factoren, deren Werthe sich oft sprungweise ändern.

Es bleibt abzuwarten, ob die chemische Untersuchung anderer Leukämiefälle ähnliche Verhältnisse zwischen der Ausscheidung der Harnsäure- und der Xanthinbasen im Harn ergeben wird. Doch zeigt schon der eine hier näher untersuchte Fall, wie fruchtbringend für die Beurtheilung der Fragen über die Harnsäurebildung sich die Bestimmung der Xanthinbasen erweisen dürfte, deren Ausführung nach der Methode von Krüger keinerlei Schwierigkeiten bietet. Es erscheint so beachtenswerth, dass die so bedeutende Steigerung der Xanthinbasenausscheidung sich in einem Falle von Leukämie findet, bei dem die Harnsäure nur wenig über die Norm vermehrt ist, ja an einzelnen Tagen normale Werthe von $^{1}/_{70}$ und $^{1}/_{80}$ der Gesammt-N-Ausscheidung darbietet. In der Literatur finden sich auch seit der Anwendung der Salkowski-Ludwig'schen Harnsäurebestimmung immer einzelne Fälle von Leukämie, in denen das sonst so constante Sympton der Harnsäuresteigerung fehlt oder sehr gering ist (Salkowski[1]), Bohland und Schurz[2]), Mathes[3])). Diese Fälle bilden eine sehr auffallende Ausnahme von dem sonst so regelmässigen Parallelismus zwischen Leukocytenzahl und Harnsäureausscheidung, dessen extremsten Fall sonst gerade die Leukämie darstellt. Es darf vielleicht vermuthet werden, dass auch in diesen Fällen an Stelle einer gesteigerten Harnsäureausscheidung eine analoge Vermehrung der Xanthinbasen im Harn vorlag und der Beobachtung entgangen war.

Das Verhalten von Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung scheint demnach die Annahme zu stützen, dass die Xanthinbasen an Stelle der Harnsäure auftreten und als ihre Vorstufen im Harn bei Leukämie anzusehen sind.

Nencki und Sieber[4]) haben wohl zuerst die Ansicht geäussert, dass die Harnsäure in der Norm durch Oxydation der Xanthinkörper entstehe, die in der Leukämie bei herabgesetzter Oxyda-

1) Virchow's Archiv. Bd. L.
2) Inaug.-Diss. Bonn 1890.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1894.
4) Pflüger's Archiv. Bd. XXXI.

tion unverändert erscheinen. Es entsteht somit die Frage, ob sich im vorliegenden Falle Anhaltspunkte dafür finden, dass eine verminderte Oxydationsfähigkeit der Gewebe die Steigerung der Xanthinbasenausscheidung bedingt. Die ältere Ansicht von den Stoffwechselveränderungen bei Leukämie, dass die verminderte Anzahl der Sauerstoffüberträger eine Herabsetzung der Oxydationen in den Geweben zur Folge habe und deshalb die Harnsäure auf einer niedrigeren Oxydationsstufe stehen bleibe, darf allerdings als längst widerlegt gelten. Denn Pettenkofer und Voit[1]) zeigten bekanntlich, dass die Sauerstoffaufnahme gegenüber dem gesunden Organismus keineswegs herabgesetzt ist. In neuerer Zeit sind dann Kraus und Chvostek[2]) und Bohland und Geppert[3]) zu demselben Resultate gekommen. Wenn demnach auch feststeht, dass die Harnsäurevermehrung in typischen Fällen von Leukämie mit einer Herabsetzung der Oxydationsvorgänge nichts zu thun hat, so könnte doch gerade in jener Minderzahl von Fällen, in denen weniger Harnsäure, aber viel Xanthinbasen ausgeschieden werden, Oxydationshemmung eine Rolle spielen. Dass aber die Oxydation in den Geweben in einzelnen Fällen von Leukämie herabgesetzt sein kann, beweist das Experiment der Benzoldarreichung, welches Nencki und Sieber[4]) an einem Leukämiker einen sehr auffallenden Unterschied gegenüber gesunden Versuchspersonen ergab. Sie fanden die Fähigkeit, Benzol zu Phenol zu oxydiren, bei dem Leukämiekranken ganz enorm herabgesetzt.

Wir waren nicht in der Lage, den respiratorischen Gaswechsel des Patienten zu untersuchen; dass aber im vorliegenden Falle in der That eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge in den Geweben bestand, dafür sprach das Auftreten grosser Mengen von flüchtigen Fettsäuren im Harn, deren Ausscheidung weit über die Norm gesteigert war. Entsprechend dieser vermehrten Säuremenge erreichte auch die Ammoniakausscheidung einen sehr hohen Werth, im Gegensatze zu anderen Fällen von Leukämie, in den Hallervorden[5]) und Stadelmann[6]) eher niedrige Ammoniakzahlen ermittelten. Der Patient schied am 8. Februar 1,5129 g, am 9. Februar 1,459 g NH_3 aus. Die Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren an denselben Tagen

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. V. S. 369. 1869.
2) Wiener med. Wochenschr. 1891. Nr. 33.
3) R. Meyer, Inaug.-Diss. Bonn 1892.
4) Journal f. prakt. Chemie. N. F. Bd. XXVI. S. 41.
5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. S. 274.
6) Archiv f. klin. Med. Bd. XXXIII. S. 536.

ergab den ungemein hohen Werth von 0,2697 g und 0,2608 g Baryumsalzen in der 24stündigen Harnmenge. Das Gemisch der Barytsalze wies einen Baryumgehalt von 50,0 Proc. und 49,2 Proc. auf. Nach Abzug des Baryums und Addition des entsprechenden H-Aequivalents berechnet sich aus den Baryumsalzen die Menge der gefundenen Fettsäuren am 8. und 9. Februar auf 0,1367 und 0,1343 g. Es liegt also eine auffallend hohe Steigerung vor gegenüber den geringen Spuren flüchtiger Säuren, die in der Norm vorkommen und die v. Jaksch auf höchstens 0,008 g pro die bestimmte. Dass eine so grosse Menge der sonst leicht oxydirbaren Säuren der Oxydation entgeht, ist wohl nur durch die Annahme einer herabgesetzten Oxydation in dem beschriebenen Leukämiefalle zu deuten und es liegt nahe, auch die Vermehrung des Xanthinkörpers im Harn mit diesem Symptome in Beziehung zu bringen.

Wenn sich aber auch im Gesammthaushalte des Organismus kein Symptom verminderten Oxydationsvermögens nachweisen liesse und zur Erklärung der abnormen Vermehrung der Xanthinkörper herangezogen werden könnte, so wäre es doch sehr wohl denkbar, dass gerade in jenen Zellen die Oxydationsvorgänge bei Leukämie gestört wären, in denen sonst die angenommene Umwandlung der Xanthinkörper in Harnsäure vor sich geht. Vom Standpunkte der Horbaczewski'schen Theorie liegt es nahe, dabei an die Leukocyten zu denken. Die gesteigerte Harnsäureausscheidung bei Leukämie ist nach dieser Theorie als Ausdruck für die pathologische Vermehrung der Leukocytenzahl anzusehn, die Ausscheidung der Xanthinkörper liesse sich aus einer Störung im Ablaufe der Zellthätigkeit der Leukocyten erklären.

Zum Schlusse erlauben wir uns Herrn Geheimrath Erb für die freundliche Ueberlassung des Materials unseren besten Dank auszusprechen.

Heidelberg, Mai 1895.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber Kosotoxin, einen wirksamen Bestandtheil der Flores Koso.

Von

Martin Handmann
aus Tritschinopoly.

(Mit 1 Abbildung.)

Die im nachstehenden geschilderten Untersuchungen knüpfen an an eine Arbeit von Max Leichsenring[1]) aus dem Jahre 1893, welche darauf gerichtet war, dem wirksamen Bestandtheil der flores Koso nachzuforschen. Sie hat wesentlich dazu beigetragen, unsere Kenntnisse von der chemischen Zusammensetzung dieses Arzneimittels zu vermehren.

So genau man nämlich bisher die klinischen Wirkungen der flores Koso studirt hatte, so unklar war man sich über den eigentlich wirksamen, d. h. wurmtödtenden Bestandtheil derselben. An Untersuchungen zur Auffindung und Darstellung desselben hat es zwar nicht gefehlt. Sie ermangeln aber alle einer überzeugenden Beweisführung und stimmen in ihren Resultaten zu wenig überein. Im Jahre 1840 gab Wittstein[2]) an, den wirksamen Bestandtheil in Form eines grünlichen Harzes gefunden zu haben. B. Viale und V. Laxini[3]) definirten denselben im Jahre 1854 als ein Ammoniakagenat, d. h. eine Verbindung von Acidum agenicum mit Ammoniak. Im gleichen Jahr erhielt Martius[4]) bei Behandlung der Kosoblüten mit Alkohol ein grünes und ein rothes Harz. Letzteres wurde von ihm als eigentlich wirksamer Bestandtheil angesehen und von Küchenmeister[5]) in Wien mit gutem Erfolge angewandt. Das St.

---

1) „Ueber Flores Koso" Leipzig 1893. Archiv f. Pharmacie. Bd. CCXXXII. S. 50.

2) Repertorium f. die Pharmacie 1840. Bd. LXXI. S. 25.

3) „Ueber Koussoblüthen und über das Ammoniak in den Pflanzen" von B. Viale und V. Laxini, Corrispondenza scientific. in Roma 1852. S. 39—40.

4) „Pharmaceut. Präparate des Kousso" von Prof. Martius zu Erlangen. Med. Neuigkeiten 1854.

5) „Ueber Bandwurmmittel" von Dr. Küchenmeister, Wiener med. Wochenschr. XLI. 1854.

Martin'sche Koseïn[1]) konnten er sowohl, wie Bedall[2]) trotz Anwendung des gleichen Darstellungsverfahrens nicht finden. Pavesis[3]) erhielt 1859 bei chemischer Untersuchung der Flores Koso einen harzartig-flockigen Niederschlag, welchen er Koussin nannte, aber chemisch und pharmakologisch nicht weiter definirte. Nach seiner Methode wurde dann endlich im Jahre 1862 von Bedall[4]) ein Koussin dargestellt, welches auch heute noch neben dem Merck-schen Kosin ziemlich allgemein als das wirksame Princip der Flores Koso angesehen wird. Für die Richtigkeit dieser Ansicht fehlen aber, besonders hinsichtlich des Merck'schen Kosins, noch Beweise, vor allem der pharmakologisch-klinische; wie Leichsenring in der oben citirten Arbeit des weiteren ausgeführt hat, sprechen sogar viele Gründe direct gegen obige Annahme. Zunächst sind alle bisher genauer untersuchten wirksamen Bestandtheile von Bandwurmmitteln auch für andere Thiere, besonders für Frösche, giftig, was beim Kosin nach den bisherigen Erfahrungen nicht der Fall ist. Ferner wies Leichsenring nach, dass das Kosin jedenfalls keinen präformirten Bestandtheil der Flores Koso darstelle, sondern erst durch eine sehr eingreifende Behandlung derselben künstlich zu erhalten sei.

Dafür gelang es ihm, durch ein hier nicht näher zu beschreibendes Verfahren aus den Flores Koso einen Stoff, das von ihm sogenannte Kosotoxin zu isoliren, welcher sich bei Froschversuchen als im hohen Grade giftig erwies. Das Kosotoxin ist nach Leichsenring ein amorpher, gelblichweisser, bei 80° C schmelzender Körper, dessen constante Zusammensetzung vorläufig in der Formel $C_{26}H_{34}O_{10}$ Ausdruck gefunden hat. Es ist löslich in Alkohol, Aether und Chloroform und, was für seine physiologische Wirkung besonders wichtig ist, in wässrigen Lösungen der Alkalicarbonate. Dieser neue Bestandtheil der Flores Koso, bezüglich dessen näheren chemischen Verhaltens ich auf die Arbeit von Leichsenring verweise, bedurfte nun noch der eingehenden pharmakologischen Untersuchung. Auf Anregung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Professor Dr. Boehm habe ich es unternommen, den ersten Beitrag dazu zu liefern, und gehe nun dazu über, von den erhaltenen Resultaten zu berichten.

---

1) Bulletin de Thérapie. XXIV. p. 285.

2) „Neue chemische Untersuchungen der Brayera anthelmintica" von Bedall, Wittstein's Vierteljahrschr. f. prakt. Pharmacie 1859. Bd. VIII. S. 48.

3) Archiv der Pharmacie 1859. Bd. I. S. 373.

4) Wittstein's Vierteljahrsschrift für praktische Pharmacie 1862. Bd. XI. S. 207.

Allgemeines Wirkungsbild bei Fröschen.

Die zu den Froschversuchen verwendeten Lösungen wurden hergestellt, indem einige Milligramme des grob gepulverten Kosotoxins in 1—2 Tropfen concentrirter Sodalösung durch Verreiben zur Lösung gebracht und mit 1 ccm destillirten Wassers verdünnt wurden. Sie wurden für jeden einzelnen Fall frisch bereitet, obwohl sich bei einem besonders darauf gerichteten Versuche ergab, dass die Lösung auch nach 2—3tägigem Stehen nichts von ihrer Wirksamkeit einbüsste.

Die Injection erfolgte in der üblichen Weise in den Brustlymphsack und machte daselbst keine specifischen örtlichen Veränderungen. Vergleichende Experimente, welche mit gleichschweren Exemplaren von Rana esculenta und temporaria angestellt wurden, ergaben hinsichtlich der tödtlichen Dosis und der Wirkungsart keine bemerkenswerthen Unterschiede. Die niedrigste Dosis, welche bei Fröschen noch deutliche Vergiftungssymptome hervorruft, liegt zwischen 0,5 und 1 mg. Die dosis letalis beginnt mit der Gabe von 1 mg.

In den ersten 5—10 Minuten nach der Injection verhielten sich die Thiere auch bei grösseren Dosen vollkommen normal. Das erste Zeichen der allmählich einsetzenden Vergiftung ist eine geringe Beschleunigung und Unregelmässigkeit der Athemzüge. An Stelle der zuerst gleichtiefen und in regelmässigen Intervallen erfolgenden In- und Exspirationen beobachtet man vereinzelte sehr ausgiebige Athembewegungen, welche mit mehreren schnellen und flachen abwechseln. Die Bewegungsfähigkeit äussert sich durch Fluchtversuche und durch Reflexe auf irgend welche Reizung der Körperoberfläche als noch vollkommen normal. Erst 15—30 Minuten nach der Injection zeigt sich deutlich eine geringere Lebhaftigkeit der Bewegungen. Man bekommt dabei den Eindruck einer geringen allgemeinen Ermüdung aller Muskeln, während Empfindung und Reflexe noch gut erhalten sind.

Nach stärkeren Dosen wird die Beeinträchtigung der Muskelfunction immer deutlicher und das ganze weitere Vergiftungsbild wird fast ausschliesslich von der sehr allmählich zunehmenden Muskellähmung beherrscht. Reizerscheinungen sind in diesem Stadium der beginnenden Lähmung, sowie auch später, überhaupt nicht beobachtet worden. Legt man das Thier vorsichtig auf den Rücken, so richtet es sich im Beginn der Wirkung erst nach einiger Zeit aus dieser Lage mühsam auf. Etwas später wird die Rückenlage lange ruhig ertragen. Fasst man den Frosch am Oberkörper und hebt ihn in die Höhe, so sinken nach kurzer Zeit die gebeugt gehaltenen

Hinterbeine nach unten und werden nach Reizung ruckweise schlenkernd wieder angezogen, sinken aber gewöhnlich sofort wieder schlaff nach unten. Die Vorderbeine erweisen sich zu derselben Zeit als noch ziemlich kräftig; wenigstens vermag das Thier noch gut aufrecht zu sitzen und wehrt sich energisch mit den vorderen Extremitäten gegen den umklammernden Finger. Merkwürdiger Weise hat sich gezeigt, dass in der Mehrzahl der Fälle die eine hintere Extremität deutlich früher gelähmt wurde, als die andere. Im weiteren Verlauf bestehen die noch immer ziemlich prompt erfolgenden Reflexbewegungen hauptsächlich in Extension der hinteren Extremitäten; dieselbe erfolgt im Gegensatz zu den mühsamen Flexionsbewegungen noch ruckweise und mit ziemlicher Kraft und vermag das Thier eine kleine Strecke vorwärts zu schleudern. Wenige Minuten später hört auch die Möglichkeit der Extension auf. Intensiven Reizen kann das Thier nur noch durch mühsames Fortkriechen entfliehen, wobei die Hinterbeine unthätig nachschleppen und die Vorderbeine im Verein mit der Wirbelsäule die ganze Arbeit der Vorwärtsbewegung leisten müssen. Sehr bald erliegen auch die Vorderbeine der allgemeinen Lähmung. Das Thier sinkt infolgedessen aus der aufrecht sitzenden Stellung in die Bauchlage. Reizung der Haut mit Essigsäure veranlasst nur noch vereinzelte schwache Reflexe in Form von Augen- oder Zehenbewegungen.

Die Athmung ist unterdessen allmählich langsamer geworden und erfolgt bald nur noch periodisch in gruppenweise auftretenden immer flacheren Bewegungen. Einzelne Exspirationen sind stossweise und sehr kräftig; bisweilen beobachtet man, dass das Thier das Maul einige Male sehr weit öffnet. Mit dem Fortgang der allgemeinen Lähmung sinkt die Respirationsfrequenz bis zur Hälfte oder dem Drittel der normalen. Endlich setzt die Athmung minutenlang ganz aus und steht schliesslich ganz still. Bei genauer Beobachtung des nunmehr total gelähmten Thieres kann man aber constatiren, dass das Herz noch regelmässig pulsirt und erst 20—30 Minuten nach der completen Lähmung zu schlagen aufhört.

Das Symptomenbild bei nicht letalen Dosen bestand nur in beginnender Lähmung und geringer Herabsetzung der Athemfrequenz; nach 12—18 Stunden waren die Thiere wieder vollkommen erholt.

Die zeitliche Aufeinanderfolge der einzelnen Vergiftungsstadien war nur in geringem Maasse und in wenig eclatanter Weise von der Höhe der gewählten Dosis abhängig. Im Mittel betrug die Zeit zwischen Injection und beginnender Lähmung 25 Minuten, und die Gesammtvergiftungsdauer ca. 1 Stunde.

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 21. November 1893. Rana temporaria von 43,5 g Körpergewicht; 2 mg Kosotoxin in 1 ccm destillirten Wassers mit 2 Tropfen Sodalösung gelöst, in den Brustlymphsack injicirt.

Nach 10 Min. Athmung 100, regelmässig.

Nach 15 Min. Athmung 106, unregelmässig, Haltung und Bewegungen normal.

Nach 25 Min. Athmung 100, sehr unregelmässig; Uebriges Verhalt normal.

Nach 35 Min. Athmung 108, unregelmässig; die Bewegungen werden deutlich schwerfälliger, das Thier wehrt sich aber sehr kräftig gegen Anfassen und bleibt nur kurze Zeit auf dem Rücken liegen.

Nach 40 Min. Während das Thier bisher ruhig da sass, wird es jetzt unruhig und klettert am Glase in die Höhe. Dabei rutschen ihm die Hinterbeine nach hinten aus und bleiben längere Zeit in dieser ungewöhnlichen Stellung.

Nach 45 Min. Athmung 70, stossweise. Beim Hochheben des Thieres zeigt sich deutliche Lähmung der Hinterbeine. Das Thier springt ungeschickt, behält Rückenlage längere Zeit bei und richtet sich endlich mühsam wieder auf.

Nach 50 Min. Bei Reizung mit Essigsäure an den Hinterbeinen bewegt das Thier nur die Vorderbeine und die Kehlmuskeln. Athmung 58, flach, das Thier öffnet das Maul 4 mal sehr weit.

Nach 58 Min. Athmung steht, Herz schlägt weiter.

Nach 61 Min. Herzschlag zeitweise aussetzend, einzelne schwache Bewegungen der Musculatur.

Nach 85 Min. Vereinzelte, schwache Herzschläge. Tod.

Wirkung des Kosotoxins auf den motorischen Nerv-Muskelapparat des Frosches.

Die allgemeine Lähmung, welche bei allen Froschversuchen in gleicher Weise als Hauptsymptom beobachtet wurde, erforderte zunächst eine genauere Analyse. Dabei wurde begonnen mit der Prüfung der Erregbarkeit der Muskeln des völlig gelähmten Thieres gegenüber elektrischen Reizen. Als Reizmittel dienten die durch eine verstellbare Handelectrode auf den Nerv oder direct auf die Muskelsubstanz übertragenen electrischen Schläge eines gewöhnlichen Schlitteninductionsapparates. Dabei ergab sich mit grosser Regelmässigkeit, dass zunächst eine indirecte Reizung vom N. ischiadicus aus vollkommen unwirksam blieb, während bei directer Anwendung des elektrischen Reizes auf den Muskel selbst eine, wenn auch herabgesetzte Erregbarkeit nachzuweisen war. Hierdurch war bewiesen, dass die Hauptursache der am lebenden Thier beobachteten Lähmung in einer Schädigung der motorischen Nervenleitung zu suchen ist,

dass aber andererseits auch die Muskelfaser an der schädigenden Giftwirkung theilnimmt.

Um weiterhin den Ort der Nervenwirkung genauer kennen zu lernen, wurden mehrere Experimente angestellt, bei welchen in der bekannten Weise durch Ligatur der einen Arteria iliaca oder durch Massenunterbindung eine ganze hintere Extremität eines vergifteten Frosches von der Blutcirculation, also auch von der Giftwirkung ausgeschlossen wurde. Derartig behandelte Thiere zeigten nach der völligen Lähmung einen sehr erheblichen Unterschied in der Reizbarkeit beider Hinterbeine. Während das normal durchblutete schon völlig oder sehr erheblich gelähmt war, zeigte sich das von der Circulation ausgeschlossene fast ganz oder völlig normal. Hiernach localisirt sich die nervöse Lähmung ebenso, wie beim Curarin, auf die nervösen Endapparate der motorischen Leitungen innerhalb des Muskels. Dafür, dass die Lähmung zunächst nur auf dem Absterben der motorischen Nerven beruht, spricht auch das vollkommene Fehlen von Reizerscheinungen seitens des Muskels beim Beginn der Lähmung. Gleichzeitig konnte bei diesen Versuchen beobachtet werden, dass die Reflexe in dem nicht durchbluteten Bein fast bis zum Eintritt des Todes von beliebigen Stellen der übrigen gelähmten Körpertheile ausgelöst werden konnten und jedesmal sehr prompt und kräftig auftraten. Daraus darf man schliessen, dass die sensiblen Bahnen und die Reflexcentra von der Vergiftung ausgeschlossen sind.

Die zunächst noch, wenn auch sehr abgeschwächt erhaltene Erregbarkeit der Muskeln durch directe Reize nimmt sehr schnell und gleichmässig nach dem Tode ab. Auch bei sorgfältiger Aufbewahrung der zur Untersuchung benutzten Extremität ist sie nach ca. 2 Stunden völlig erloschen. Die Abnahme der Erregbarkeit erfolgt ungefähr in der Weise, dass immer nach 10 Minuten der Abstand der Inductionsrollen um 1 cm verkürzt werden muss, wenn man die eben noch wirksame Reizschwelle finden will.

Die bereits vor der allgemeinen Lähmung mehrfach beobachtete Thatsache, dass die eine hintere Extremität stärker gelähmt wurde, als die andere, bestätigte sich deutlich bei der elektrischen Untersuchung nach der völligen Lähmung. In allen jenen Fällen wurde das früher gelähmte Bein auch weniger reizbar gefunden. Der Unterschied in der Erregbarkeit beider Extremitäten war so erheblich, dass derselbe Rollenabstand, welcher bei der einen Extremität genügte, um lebhafte Zuckungen in fast allen Muskeln hervorzurufen, bei der anderen Extremität nur noch schwache fibrilläre Zuckungen

einzelner Faserstränge auszulösen vermochte. Eine Erklärung für das Zustandekommen dieses merkwürdigen Verhaltens kann vorläufig nicht gegeben werden.

Ebenso auffallendes ergab sich bei genauer Vergleichung der elektrischen Erregbarkeit verschiedener Muskelgruppen eines und desselben gelähmten Beines. Den ersten Anstoss dazu gab die am theilweise gelähmten Frosch gemachte Beobachtung, dass die Extensionsbewegungen der hinteren Extremität länger und besser erhalten blieben, als die Flexions- und Adduktionsbewegungen. Bei den ersten hierher gehörigen Untersuchungen konnte zunächst ganz im Allgemeinen mit Sicherheit festgestellt werden, dass bei demselben Rollenabstand am Inductionsapparat die Strecker des Oberschenkels noch mit kräftigen Contractionen reagirten, während gleichzeitig die Beuger denselben Reiz nur mit schwachen fibrillären Zuckungen beantworteten. Durch schonende Blosslegung und sorgfältigere Prüfung der einzelnen Muskeln wurde dann weiterhin die interessante Thatsache festgestellt, dass bestimmte Muskeln, nämlich die Musculi adductor longus, sartorius und biceps sich stets als vollkommen unerregbar erwiesen, auch wenn die Reizung sofort nach der allgemeinen Lähmung mit den stärksten Strömen vorgenommen wurde. Am leichtesten erregbar blieben die Extensoren (die Mm. rect. intern. major und minor und M. semimembranosus), erheblich schwächer reagirte der triceps und vor allem der M. adductor magnus. Die Muskeln des Unterschenkels liessen keine bestimmte Gesetzmässigkeit in der oft stark ausgesprochenen Verschiedenheit ihrer Lähmung erkennen; im Allgemeinen zeigten sie sich stärker gelähmt, als die Oberschenkelmuskeln, und am besten reagirte unter ihnen meist noch der M. gastrocnemius.

Fassen wir alles über die Muskellähmung beim Frosche bisher Gesagte noch einmal zusammen:

1. das frühere Befallensein der hinteren Extremitäten,
2. die Assymmetrie in dem Lähmungsgrade derselben,
3. das verschiedene Verhalten der einzelnen Muskelgruppen, so ergiebt sich, dass man mit Recht von einer typischen Kosotoxinlähmung beim Frosch reden kann. Worin die Ursache für dieselben gelegen sind, bleibt uns vorläufig noch vollkommen dunkel.

Specielleres über das Wesen der Muskelwirkung.

Die durch Kosotoxin bedingte allgemeine Lähmung beruht zwar, wie bereits erwähnt, zunächst in der Hauptsache auf einer Lähmung

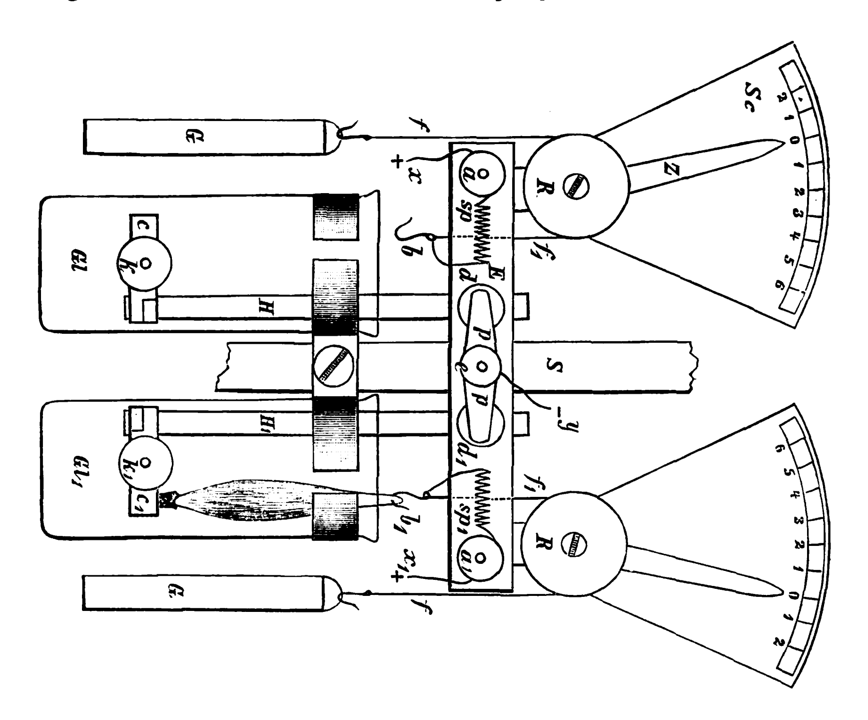
der nervösen Endapparate innerhalb des Muskels. Ebenso sicher muss aber auch eine deutliche, wenn auch später eintretende Vergiftung der Muskelfaser selbst zugestanden werden, denn die directe Reizbarkeit des Muskels erlosch nach dem Tode des vergifteten Thieres bedeutend schneller, als bei normalen Thieren. Genauere Untersuchungen über die einzelnen Factoren der Muskelwirkung erschienen deshalb als nothwendige Ergänzung des bisher Beobachteten.

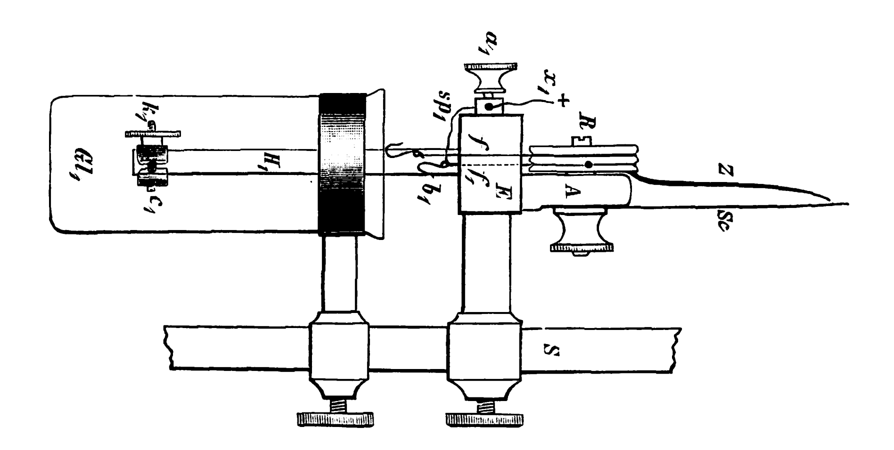
Als die einfachere der dazu benutzten Methoden ist zuerst diejenige zu nennen, bei welcher gleichzeitig zwei normale Froschmuskeln — der eine in physiologische Kochsalzlösung, der andere in physiologische Kochsalzlösung + dem zu untersuchenden Gifte — eingetaucht und in regelmässigen Zeitabständen auf ihre Erregbarkeit geprüft werden. Diese an sich sehr werthvolle Methode wurde bisher in ziemlich primitiver Weise gehandhabt. Man füllte sich die zwei eben genannten Lösungen in zwei beliebige Schälchen, präparirte zwei gleichnamige Muskeln desselben Frosches, legte dieselben in die Lösungen und verglich von Zeit zu Zeit ihre Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit durch Reizung mit einer Handelektrode. Dabei waren die Muskeln durch häufiges Anfassen allerlei Schädigungen ausgesetzt und die erhaltenen Resultate konnten nur ganz allgemeine Aufschlüsse qualitativer Art ertheilen. Ein Bild von dem quantitativen Verhalten der Veränderungen und ein Vergleich beider Muskeln liess sich nur annähernd durch Schätzung gewinnen. Etwas höheren Anforderungen wurde genügt durch Construirung des im folgenden beschriebenen Apparates, welcher durch relativ einfache Mittel schon eine erhebliche Verfeinerung der obigen Methode gestattet. Er beruht auf dem gleichen Princip wie das Myographion und ermöglicht eine so bequeme und deutliche Vergleichung beider Muskeln, dass er sich auch zu Demonstrationszwecken sehr gut eignen würde.

Beschreibung des Apparates.

Zur Veranschaulichung des Apparates diene die dem Texte beigefügte Abbildung, welche genau zwei Dritteln der natürlichen Grösse entspricht und die Grössenverhältnisse seiner einzelnen Theile getreu wiedergiebt. Im Wesentlichen besteht er aus zwei Theilen, die sich durch Verschiebung an dem senkrechten Stativstab S verschieden zu einander einstellen lassen. Der untere Theil trägt zwei von zwei elastisch federnden, ringförmigen Metallbändern gehaltene Gläschen von möglichst gleichem Voluminhalt (circa 25 ccm). In jedes Gläschen taucht von oben ein grader Metallstab H und H_1 hinein, welcher unter die Klemme c, resp. c_1 trägt. Oben steckt dieser Stab in

der isolirenden Ebonitplatte E und wird in einer Bohrung derselben festgehalten durch die Schraube d, resp. d_1. Hierdurch kommt er in





directe metallische Verbindung mit Schraube d, und durch die metallische Brücke p weiterhin mit Schraube e, welche durch den Draht

y verbunden ist mit dem einen Pol eines Inductionsapparates. Auf der oberen Fläche der Ebonitplatte E ist beiderseits an einem Träger A die Rolle R befestigt. Wie aus der Seitenansicht ersichtlich ist, besitzt dieselbe eine doppelte Rinne; in der vorderen Rinne ist der Faden f befestigt, läuft nach aussen und trägt das zur Belastung des Muskels dienende, circa 9 g schwere Gewicht G, in der hinteren Rinne liegt der Faden f_1 und läuft nach innen zu. Beide Fäden sind an diametral gegenüberliegenden Stellen der Rolle in ihrer Rinne befestigt, laufen jeder in einer besonderen Rinne und stehen unter einander in keinerlei Verbindung. Der Faden f_1 geht ohne Reibung durch eine Bohrung der Ebonitplatte und trägt unten den Haken b, resp. b_1 zur Befestigung der Muskelsehne, wie auf der einen Seite durch Einzeichnung eines Muskels verdeutlicht ist. Dieser Haken b ist durch eine dünne, angelöthete Drahtspirale sp, welche seinen Bewegungen den geringsten Widerstand darbietet, mit Schaube a, resp. a_1 und diese wieder durch Draht x, resp. x_1 mit dem einen Pol eines Inductoriums in Verbindung gesetzt. Der eine Pol des Inductionsapparates ist demnach in Verbindung mit den beiden Drähten x und x_1, der andere mit dem Draht y.

Denken wir uns nun beiderseits einen Froschmuskel an Klemme c (c_1) und Haken b (b_1) befestigt, so ist damit folgende Strombahn beschlossen: Von dem einen Pol des Inductionsapparates tritt der Strom durch die Drähte x und x_1 in die Schrauben a und a_1, die Spiralen sp und sp_1 und die Haken b und b_1; dann passirt er die Muskeln, tritt in die Klemme c und c_1, von da in die Halter H und H_1, in die Schrauben d und d_1, in die Brücke p, hierauf zur Schraube e und findet durch Draht y Verbindung mit dem anderen Pol. In die Strombahn wurde ein Uhrwerk eingeschaltet, wie es auf dem von Boehm[1]) beschriebenen Myographiontisch benutzt wird, um in bestimmten Zeitabständen mit Schliessungs- oder Oeffnungsschlägen den Muskel reizen zu können. Die durch Muskelzuckungen veranlassten Drehungen der Rollen R werden durch die Zeiger Z auf den Scalen Sc in 5 facher Vergrösserung angezeigt. Der Raum zwischen zwei Theilstrichen der Scala entspricht einer Rollendrehung von 1 mm.

Besonders hervorzuheben ist noch, dass die Halter H und H_1 durch eng anliegende Umkleidung mit einem Kautschukschlauch von der Flüssigkeit in den Gläschen isolirt werden. Ebenso mussten die Klemmen c und c_1 und die Schrauben k und k_1 durch dicken Vase-

1) Beschreibung eines Myographiontisches für pharmak. Untersuchungen, mitgetheilt von R. Boehm, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. 1. Heft. II.

lineüberzug isolirt werden, um elektrolytische Vorgänge zwischen Metall und Flüssigkeit zu verhüten und die Leitung möglichst auf den Muskel zu beschränken.

Nach den ersten Versuchen ergab sich weiter sehr bald, dass zur Reizung der völlig unter den Flüssigkeitsspiegel eingetauchten Muskeln viel stärkere Ströme gehörten, als wenn sie nur halb eintauchten oder ganz frei hingen. Es wurden deshalb die Muskeln nur in der Zwischenzeit zwischen den Reizungen völlig untergetaucht und der Kosotoxinwirkung ausgesetzt, vor der Reizung aber halb oder ganz aus der Flüssigkeit herausgehoben, was sich durch Verschiebung der Gläschen am Stativ leicht bewerkstelligen und durch Messung der Verschiebung mit dem Centimetermaass für jeden Fall genau reguliren liess.

Zur Füllung der 25 ccm Flüssigkeit fassenden Glascylinder dienten zwei Lösungen:

Der eine erhielt 20 ccm physiologische NaCl-Lösung + 2 bis 3 Tropfen 15 proc. Natriumcarbonatsäure.

Der andere erhielt 20 ccm physiologische NaCl-Lösung + 2 bis 3 Tropfen 15 proc. Natriumcarbonats. + 1—5 mg Kosotoxin.

Hierauf wurden die zu verwendenden Muskeln (gastrocnemius oder semimembranosus) von dem frisch getödteten Frosch freipräparirt und zwar so, dass an ihren beiden Enden genug Nachbargewebe zur Befestigung am Apparat stehen blieb. Bei einiger Sorgfalt konnten die Muskeln während dieser Vorbereitungen und später während des eigentlichen Experimentes vor jeder Berührung und damit verbundenen Verletzung bewahrt werden. Waren sie am Gestell des Apparates befestigt, so wurden sie durch Verschiebung der Gläschen gleichzeitig und gleichtief in die Flüssigkeit eingetaucht und der Wirkung der beiden Lösungen ausgesetzt. Bei den hierauf vorgenommenen ersten elektrischen Reizungen verhielten sich beide Muskeln nie ganz gleich hinsichtlich der Reizbarkeit und Hubhöhe. Aber selbst, wenn der normale Muskeln anfänglich schwächer reagirte, als der in der Kosotoxinlösung befindliche, liess sich doch jedesmal nach 45—60 Minuten Wirkungszeit eine deutliche Störung in der Function des letzteren erkennen. Nur einmal zeigte sich dies in einer baldigen, bedeutenden Abnahme der Reizbarkeit. In den übrigen Versuchen blieb dieselbe ziemlich lange eine gute und stimmte mit der Erregbarkeit des normalen Muskels auffallend lang überein. Die ersten Störungen zeigten sich dann in anderer Weise, nämlich in einer erheblichen Verminderung der Hubhöhe — dieselbe blieb im

Vergleich zu der des normalen Controlmuskels um einen deutlichen Bruchtheil zurück — und in schnellerer Ermüdung bei einer bestimmten auf beide Muskeln gleichzeitig applicirten Anzahl einzelner Inductionsschläge oder kurzdauernder Inductionsströme. In dem zeitlichen Ablauf einer einzelnen Zuckung konnte kein Unterschied zwischen beiden Muskeln beobachtet werden. Wurde die vergleichende Beobachtung beider Muskeln auf circa 2—3 Stunden ausgedehnt, so ergab sich schliesslich eine völlige Lähmung des vergifteten Muskels zu einer Zeit, wo der Controlmuskel auf elektrische Reize noch kräftig reagirte.

Aus diesen Experimenten ergiebt sich also folgendes:

1. Das Kosotoxin beeinflusst auch die Muskelfaser als solche.
2. Auch bei directer Application ist eine längere Wirkungsdauer erforderlich.
3. Die ersten toxischen Erscheinungen beziehen sich weniger auf die Reizbarkeit, als auf die Leistungsfähigkeit des Muskels.
4. Die Form der einzelnen Zuckung zeigt keine erheblichen Veränderungen.
5. Gesammtresultat der Muskelwirkung ist eine vollständige Lähmung.

Da beim Arbeiten mit dem angegebenen Apparat auf beide Muskeln durch genau gleiche Gewichte ein constanter Zug ausgeübt wurde, konnte man gleichzeitig Aufschlüsse erhalten über das Verhalten der Muskelelasticität. Dieselbe wird durch Kosotoxin auch bei stundenlanger Einwirkung nicht erheblich verändert. Die mehrfach beobachtete Dehnung des Kosotoxinmuskels, welche für eine unvollkommene Elasticität desselben sprechen würde, war so geringfügig, dass bei der geringen Zahl der angestellten Experimente wohl kaum besonders Werth darauf zu legen ist.

Bei der zweiten Methode der Muskeluntersuchung wurde ein Frosch durch Injection einer letalen Dosis vergiftet, und der für das Experiment bestimmte Muskel (meist M. gastrocnemius, seltener M. semimembranosus) bis zur beginnenden oder bereits intensiveren Lähmung der Giftwirkung intra corpus ausgesetzt. Dann wurde von ihm nach Decapitirung des Frosches in der bekannten Weise ein Nervmuskelpräparat hergestellt und auf dem von Boehm[1]) eingehend beschriebenen Myographiontisch mit Schliessungsinductionsschlägen

1) Beschreibung eines Myographiontisches für pharm. Untersuchungen, mitgetheilt von R. Boehm, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 1. Heft. II.

oder kurzen Inductionsströmen in gleichmässigen Zeitintervallen gereizt. Aufzeichnung und Registrirung der dabei resultirenden Muskelbewegungen geschahen durch ein Baltzar'sches Kymographion.

1. Form der Muskelcurve.

Da nach den bereits oben geschilderten Erfahrungen keine sehr prägnanten Veränderungen der Zuckungscurve zu erwarten waren, wurde von vornherein besonders Werth gelegt auf Controlirung derselben durch Vergleich mit der Zuckungscurve eines normalen gleichnamigen Muskels. Dabei zeigte sich zunächst, dass zu einer Zeit, wo der mit 1,5—2 mg Kosotoxin vergiftete Frosch schon die ersten deutlichen Lähmungserscheinungen aufweist, seine Muskeln bei Reizung am Myographion noch fast normale Erregbarkeit und eine Zuckungscurve darbieten, die genau mit der normalen übereinstimmt. Bei der beginnenden Lähmung ist also eine Beeinflussung der Muskelsubstanz selbst vorläufig noch ausgeschlossen. Obwohl der vergiftete und normale Muskel von zwei verschiedenen Thieren stammten, zeigten ihre Curven doch solche Uebereinstimmung, dass es als überflüssig erschien, die für derartige Zwecke genauesten Controlversuche am ganzen Frosch mit intacter Circulation anzustellen.

Zeichnet man die Zuckungscurve nach einer längeren Einwirkung des Giftes auf, so zeigt sie ebenfalls nichts aussergewöhnliches. Sie ähnelt durchaus der eines normalen ermüdeten Muskels, indem:

1. das Latenzstadium verlängert ist,
2. das Ansteigen allmählicher erfolgt,
3. eine geringere Hubhöhe erreicht wird.

2. Ermüdung.

Bei den ersten Versuchen, welche zur Prüfung der Leistungsfähigkeit des vergifteten Muskels angestellt wurden, war bereits im Stadium der beginnenden Lähmung die Vergiftung unterbrochen und der Muskel frei präparirt worden. Am Myographion stellte sich dann heraus, dass in diesem Stadium die Leistungsfähigkeit noch gut erhalten war; die Ermüdungsreihe war eine lang ausgedehnte und in nichts von der Norm verschieden. Bei den späteren Experimenten wurde deshalb mit dem Freipräpariren des Muskels so lange gewartet, bis die Lähmung des Frosches schon einen ziemlich hohen Grad erreicht hatte (im Durchschnitt 35—40 Min.). In diesem Lähmungsstadium zeigte sich zunächst die indirecte Erregbarkeit durch Einzelschläge noch genau ebenso gut erhalten, wie die directe. Beide

waren im Vergleich zum normalen Muskel schon deutlich herabgesetzt, aber unter einander stimmten sie überein. Es war deshalb auch einerlei, ob die Ermüdungscurven mit directen oder indirecten Reizen hergestellt wurden. Von grosser Bedeutung war ferner die Beobachtung, dass bei dem ausgeschnittenen, am Myographion befestigten Muskel directe und indirecte Erregbarkeit fast gleich lang erhalten blieben, was doch geradezu gegen die früher am Muskel intra corpus gesammelten Erfahrungen zu sprechen scheint. Es ergiebt sich daraus, dass es für das Absterben des motorischen Nervenendapparates von Bedeutung ist, dass der Muskel mit der Circulation in normalem Zusammenhang bleibt, während der Vergiftungsverlauf der Muskelsubstanz selbst am ausgeschnittenen Muskel sich nicht wesentlich von den am unversehrten Thier gemachten Beobachtungen unterscheidet. Beides bestätigt wiederum die früher aufgestellte Behauptung, dass die Affection der motorischen Nervenenden als eine frühere, intra vitam sich abspielende Erscheinung aufzufassen ist, während die Veränderungen der eigentlichen Muskelsubstanz postmortale Schädigungen darstellen, deshalb auch weniger an einen normalen Zusammenhang des Muskels mit seinen Nachbartheilen gebunden sind.

Hatte man den für den Versuch bestimmten Muskel bis zur deutlichen Lähmung, wie oben beschrieben, der Giftwirkung ausgesetzt, so konnte man von ihm in der Regel sehr schöne Ermüdungscurven erhalten. Er wurde in regelmässigen Zeitintervallen (2 Secunden) durch directen oder indirecten Maximalreiz in Erregung versetzt und zeigte dann einen sehr rasch einsetzenden, fast durchweg geradlinigen und nur zuletzt unregelmässigen Abfall der Hubhöhe. Diese Verminderung der Leistungsfähigkeit ist das erste, deutlich nachweisbare Zeichen der beginnenden Muskelstörungen. Hubhöhe und Erregbarkeit sind zunächst viel weniger beeinflusst. 300—500 einzelne Inductionsschläge im Durchschnitt genügten, um den Muskel völlig zu ermüden. Dieser Zustand war aber nur vorübergehend; nach 5—10 Minuten Pause gelang es stets eine neue, allerdings erheblich niedrigere und kürzere Ermüdungsreihe zu erzielen. War im Verlaufe des Versuches die Erregbarkeit durch Nerven- oder Muskeleinzelschlag geschwunden, so musste zu kurzdauernden Inductionsströmen übergegangen werden. Diese vermochten für kurze Zeit den Muskel noch einmal in Thätigkeit zu versetzen, und es resultirte eine kurze Ermüdungscurve mit zunächst geradlinigem, am Ende unregelmässigem Abfall. In der Mehrzahl der Fälle wirkten directe tetanische Reize stärker, als indirecte; zuletzt waren sie gewöhnlich

noch das einzige Reizmittel, auf welches der ermüdete Muskel mit einigen Zuckungen reagirte.

Durch eine besondere Versuchsreihe wurde festgestellt, in welcher Weise die Leistungsfähigkeit abnimmt, wenn der Muskel möglichst sich selbst überlassen und nur durch eine beschränkte Zahl von Reizen in Erregung versetzt wird. Eine vorzeitige Ermüdung durch Ueberanstrengung wurde dadurch vermieden, und um einen genauen Maassstab zum Vergleich mit der Norm zu gewinnen, wurde ein normaler Muskel durch eine genau gleiche Zahl gleichartiger Reize (Muskeleinzelschlag) in gleichen Zeitabständen zu Contractionen veranlasst. Die dabei sich ergebende Abnahme der Leistungsfähigkeit wird durch folgende zwei Beispiele veranschaulicht.

	Beim Beginn,	nach 30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.
I. Hubhöhe des vergifteten Muskels	9 mm	6,5 mm	5,5 mm	5 mm	0 mm
„ „ normalen „	11 mm	9,5 mm	9 mm	8 mm	5,5 mm

	Beim Beginn,	nach 60 Min.	nach 90 Min.
II. Hubhöhe des vergifteten Muskels	9 mm	5 mm	2 mm
„ „ normalen „	9 mm	8,5 mm	7 mm

Ermüdungsversuche mit dem Musculus semimembranosis ergaben bedeutend grössere Hubhöhen und hätten infolgedessen feinere Einzelheiten der Ermüdungsreihe zum Ausdruck bringen können, wenn solche vorhanden gewesen wären. Nur einmal wurde ein Ansteigen im Beginn der Curve und eine schwache Contractur des Muskels beobachtet, wofür aber in allen übrigen Experimenten die Analogien fehlen.

Wirkung auf das Froschherz.

Die Untersuchungen fanden zunächst in der üblichen Weise am gefensterten Frosch statt, wobei das Herz in situ beobachtet werden kann. Zur Erzielung einer deutlichen Herzwirkung bedurfte es dabei ungefähr der letalen Dosis von 0,5—1 mg. Von 0,5 mg aufwärts konnte auch schon bei grossen Fröschen mit kleinen Dosen dieselbe maximale Wirkungsintensität hervorgerufen werden, welche grosse Dosen entfalteten. Nur in einem einzigen Falle gelang es, mit der nicht letalen Dosis von 1/4 mg eine dauernde Verminderung der Pulsfrequenz um circa 20 Schläge in der Minute herbeizuführen, die aber nicht einmal mit absoluter Bestimmtheit als Kosotoxinwirkung zu erklären ist, denn es fehlte jede Andeutung der übrigen Vergiftungssymptome.

In der Regel zeigten sich die ersten Störungen 5—10 Minuten nach erfolgter Injection und bestanden in einer Abnahme der Pulsfrequenz um 2—3 Schläge. In den Fällen mit länger hingezogener

Vergiftungsdauer machte sich dann weiter eine immer deutlicher werdende Herzschwäche geltend. Die vorher kräftige Systole wurde langsamer und unvollkommen und ging schliesslich 15 bis 20 Minuten nach der Injection mehr oder minder allmählich in lebhafte Peristaltik über. Bei anderen sehr acut verlaufenden Vergiftungen gestaltete sich der Verlauf insofern etwas anders, als das Vorstadium der schwächeren Herzcontractionen wegblieb oder kaum deutlich zum Vorschein kam. Es erfolgte vielmehr ganz unvermittelt ein plötzlicher diastolischer Stillstand mit strotzender Füllung des Ventrikels. Diese Pause in der Herzarbeit wich erst nach mehreren Secunden der nunmehr ebenfalls einsetzenden Peristaltik. Nach solchen Unregelmässigkeiten erholte sich das Herz meist wieder ziemlich gut. Die Pulszahl erreichte nach dem diastolischen Stillstand zunächst nur selten wieder die vorherige Höhe und nahm von da an fast constant ab; selten wurde sie für einige Minuten um 2—4 Schläge höher. Die Vorhöfe contrahirten sich während der Ventrikelperistaltik, manchmal selbst während des diastolischen Stillstandes desselben, in ziemlich normaler Weise, zeigten aber in den späteren Stadien eine viel schnellere Ermüdung, als der Ventrikel. Es kam so zuletzt ein Herzrhythmus zu stande, bei dem sich die Vorhofscontractionen zu denen des Ventrikels immer mehr in ihrer Frequenz dem Verhältniss von 1:2 näherten. Ein längeres Andauern dieses Verhältnisses und eine constante Wiederkehr bei allen Versuchen liess sich indess nicht beobachten; manche Versuche zeigten im Gegentheil grössere Frequenz der Vorhofscontractionen. Die Vorhöfe arbeiteten überhaupt sehr unregelmässig; ihre Thätigkeit ist schliesslich längst schon erloschen, während der Ventrikel noch mehrere Minuten, wenn auch schwach, weiter arbeitet. Die genauere Beobachtung des Ventrikels lässt in dessen Thätigkeit fortwährende Schwankungen erkennen; eine schon vorhandene, ausgesprochene Peristaltik kann für einige Zeit kräftigen Contractionen wieder vollkommen Platz machen, oder es arbeitet nur ein Theil des Ventrikels peristaltisch, während der andere sich normal bewegt. Das eben geschilderte Wechselspiel kann sich mehrmals wiederholen. Dabei sinkt aber die Pulsfrequenz sehr gleichmässig, und ist erst die Lähmung der Athmung und Skeletmuskeln eine vollständige, so gewinnen die peristaltischen Bewegungen die Oberhand. Sie setzen sich noch eine Zeit lang fort, werden immer unregelmässiger, schwächer und seltener, schliesslich versagen die Vorhöfe oder ein Theil des Ventrikels vollkommen und endlich erfolgt absoluter Stillstand des Herzens in starker Diastole. Die Zeit zwischen allgemeiner Lähmung und Herzstillstand schwankte zwischen

15 und 240 Minuten; im Durchschnitt betrug sie 60 Minuten. Die Dosis hatte auf die Schnelligkeit der Herzvergiftung keinen sehr deutlichen Einfluss. Es mag dies, abgesehen von den grossen individuellen Verschiedenheiten, die gerade in der Herzkraft der Versuchsthiere vorwalten, auch mit daran liegen, dass die Resorption der Injectionsmasse durch die rasche Herabminderung der Circulationsenergie je länger, je mehr erschwert wird.

Daraus, dass auch am isolirten Froschherzen bei Experimenten mit dem Williams'schen Apparat Pulsverlangsamung und diastolischer Stillstand eintraten, lässt sich vermuthen, dass im Beginn der Herzwirkung eine Reizung der im Herzen gelegenen Hemmungsapparate stattfindet. Ferner ergab sich bei der Beobachtung des isolirten Froschherzens, dass beim Beginn der Vergiftung das Pulsvolumen ungefähr der Frequenz entsprechend abnahm, dann aber plötzlich starke Schwankungen durchmachte und in manchen Fällen für einige Minuten enorm anstieg. Das in der Diastole strotzend gefüllte Herz contrahirte sich krampfhaft ad maximum, sodass das denkbar grösste Pulsvolumen erreicht wurde. Nach einer oder mehreren derartigen ungewöhnlichen Kraftleistungen erfolgten mehrere schwächere Contractionen, in denen gleichsam Kraft gesammelt wurde für eine zweite starke Zusammenziehung. Dieser rhythmische Wechsel grosser und kleiner Pulsvolumina war entweder der Vorläufer eines plötzlichen, mehrere Secunden anhaltenden, diastolischen Stillstandes, oder er bedeutete nur ein kurzes Uebergangsstadium von der normalen Herzarbeit zur Peristaltik. Letztere beherrschte das Bild in den letzten Stadien vollkommen und war verbunden mit grossen Unregelmässigkeiten und allmählichem Sinken des Pulsvolumens.

Erschwert waren die Versuche am Williams'schen Apparat durch die starke diastolische Erweiterung des Herzens, welche bedingte, dass sehr leicht Blutungen auftraten aus den bei der Präparirung des Herzens fast unvermeidlichen kleinsten Läsionen der Herzwand. Beim Beginn des Experimentes machten sich dieselben in keiner Weise geltend, erst mit der diastolischen Erschlaffung wurde die Herzwand durchlässig und liess oft sehr viel Blut hindurchtreten. Uebrigens liess sich auch dann, wenn das Herz nicht sichtbar blutete, an dem enorm schnellen Zuwachs der das Herz umgebenden Kochsalzlösung erkennen, dass eine sehr starke, für Kosotoxin vielleicht specifische Durchlässigkeit der Herzwandung vorhanden sein musste.

Dass die geschilderten Herzwirkungen auch wirklich dem Kosotoxin zuzuschreiben sind, liess sich beweisen durch rechtzeitige Zuleitung von normalem Blut, wodurch in mehreren Fällen die schon

deutlich beeinflusste Herzaction zur Norm zurückgeführt wurde. Einmal gelang es sogar, dasselbe Herz hintereinander zweimal zu vergiften und zweimal in einen annähernd normalen Zustand zurückzuführen. Schon erfolgter Stillstand des Herzens machte eine restitutio ad integrum auf dem angegebenen Wege unmöglich.

Allgemeines Wirkungsbild bei Säugethieren.

Säugethiere zeigten sich dem Kosotoxin gegenüber widerstandsfähiger, als Frösche. Pro Kilo Kaninchen beträgt die mittlere letale Dosis 0,05 g, subcutan injicirt. Die Lösung und Injection solcher Quantitäten machte infolge der Schwerlöslichkeit des Mittels einige technische Schwierigkeiten. Es mussten 10 ccm Wasser zur Verdünnung der Injectionsmasse angewandt werden; andernfalls fand sich 2—3 Stunden nach der Injection noch der grösste Theil unresorbirt im subcutanen Gewebe vor und färbte dasselbe lebhaft gelb. Nachdem diese Erfahrungen gemacht waren, wurde die angewandte Dosis möglichst verdünnt und an möglichst vielen Körperstellen vertheilt injicirt. Nur so konnte eine gute Resorption erwartet werden. Trotzdem bleibt es immer noch fraglich, ob von der einverleibten Dosis alles resorbirt wurde oder ob schon ein Theil davon genügte, den Tod herbeizuführen. Vielleicht ist dann die Dosis letalis mit 0,05 g pro Kilo Kaninchen zu hoch angegeben. Gross kann aber der Fehler nicht sein, denn von zwei Kaninchen mit 1,1 kg und 1,3 kg Körpergewicht wurden 0,05 g gut vertragen; sie mussten also vollkommen zur Resorption kommen und waren trotzdem nicht im Stande, den Tod herbeizuführen. Hunde und Katzen zeigten im Wesentlichen dasselbe Verhalten, wie Kaninchen. Nach intravenöser Injection traten die Vergiftungserscheinungen bedeutend schneller und nach kleineren Dosen ein.

1. Wirkung beim Kaninchen.

In den ersten 10—20 Minuten nach der Injection, selbst bei grösseren Dosen, verhielten sich die Thiere ausnahmslos vollkommen normal. Der Eintritt der ersten Vergiftungssymptome war stets ein ganz allmählicher und fast unmerklicher. Bei aufmerksamer Beobachtung zeigte sich zuerst nach 20—25 Minuten, dass die Thiere in eine gewisse Unruhe geriethen und anfingen, öfters ihre Stellung zu wechseln, während sie vorher ruhig dagesessen hatten. In einigen relativ häufigen Fällen erfolgte 20—30 Minuten nach der Injection eine Harnentleerung. Bald darauf wurde immer unverkennbarer, dass sich eine zunächst nur leichte Ermüdung der Skeletmuskeln ausbildete. Die Thiere wurden unsicher in ihrer gewohnten sitzenden

Stellung, schwankten bei Bewegungen hin und her und streckten gelegentlich die Hinterbeine gerade nach hinten, um in dieser sichereren Lage längere Zeit platt auf dem Bauche liegen zu bleiben. Hob man sie an den Ohren in die Höhe, so strampelten sie weniger lebhaft und anhaltend. Veranlasste man sie zu Gehbewegungen, so zeigte sich eine deutliche Unsicherheit und Schwäche der Hinterbeine. Dieselben schleppen ein wenig nach, machen eigenthümliche, kurze zuckende Bewegungen und das ganze Hintertheil schwankt bei jedem Schritt unsicher herüber und hinüber. In einzelnen Fällen zeigte sich auch schon in diesem frühen Stadium eine Beschleunigung und Erschwerung der Athmung. Meist blieb dieselbe zunächst noch normal und ging erst in $^3/_4$—1 Stunde sehr allmählich in heftige Dyspnoë über. Die Abnahme der Kraft und Sicherheit der Bewegungen äussert sich zunächst ganz besonders deutlich an den hinteren Extremitäten. Dieselben rutschen sehr oft nach hinten aus und werden nur mühsam wieder angezogen, oder das Thier zieht es vor, in den unnatürlichsten Stellungen liegen zu bleiben. Auf äussere Reize erfolgte aber noch gute Reaction, und stets waren die Thiere in diesem Stadium noch im Stande, wenn man sie aus der Ruhe aufjagte, ihre ganze Kraft zusammen zu raffen und die schwer ermüdeten Glieder behend zu bewegen. Nach solchen Anstrengungen legten sich die Thiere wieder platt auf den Bauch oder auf die Seite, zunächst noch mit aufgerichtetem Vordertheil, bis auch dieses gelähmt wurde. Die Stellung nahm schliesslich immer mehr den Charakter einer typischen Orthopnoë an, d. h. der Körper lag platt auf dem Boden und nur das Vordertheil wurde noch mit äusserster Anstrengung nach oben gehalten. Die Athmung wurde unterdessen immer mühsamer und leise schnaufend; ihre Frequenz wechselte sehr, meist war sie ein wenig erhöht, später nahm sie stets erheblich zu. Die Thiere lagen angestrengt athmend Minuten lang ruhig da, suchten dann plötzlich durch atactische, strampelnde Bewegungen sich eine andere Lage zu verschaffen und krochen auch wohl auf den Vorderbeinen ein Stück weit fort, wobei die Hinterbeine schlaff nachgezogen wurden. Die Reflexe erfolgten noch sehr prompt, ebenso erscheint das Bewusstsein fast bis zuletzt gut erhalten. In mehreren Fällen wurde mässiger Speichelfluss und fast stets eine reichliche Polyurie beobachtet.

Der allgemeinen Muskellähmung widerstanden am längsten die Nackenmuskeln; endlich ermüdeten auch diese, der Kopf sank platt zu Boden und wurde nur hie und da noch einmal ruckweise in die Höhe geschleudert. Damit ist die Vergiftung in das letzte Stadium eingetreten. Die Athmung erfolgte unter deutlichem Röcheln und

wurde immer jagender und flacher. Durch kräftiges Anfassen konnte man immer noch strampelnde Vorwärtsbewegungen des Thieres veranlassen, aber spontane Bewegungen wurden immer seltener. Die ganze Kraft wurde auf die Athmung verwendet. In diesem Zustand lagen die Thiere noch 10—15 Minuten da, bis endlich die Athmung anfing langsamer zu werden, und innerhalb weniger Minuten durch sehr allmähliches, gleichmässiges Erlöschen derselben ohne irgend welche Krämpfe der Tod eintrat.

Bis zuletzt zeigte das Vergiftungsbild auch nicht die geringsten Reizerscheinungen; es besteht kurz zusammengefasst in sehr allmählich abgestufter Muskellähmung, in Respirationsstörungen, Polyurie und Speichelfluss.

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 16. März 1894. Einem Kaninchen von 1070 g Körpergewicht werden 0,3 g Kosotoxin in 8 ccm H_2O + 2 ccm kohlensauren Natrons gelöst an mehrere Stellen subcutan injicirt.

10 h. — m. Injection beendigt.

10 h. 15 m. Athmung 66, Harnentleerung.

10 h. 25 m. Athmung 88, beginnende Schwäche.

10 h. 30 m. Athmung 100, das Thier liegt auf der Seite, Vordertheil ist noch aufgerichtet.

10 h. 40 m. Athmung 62, das Thier kann noch aufrecht sitzen und schnell laufen.

10 h. 50 m. Beginnende Orthopnoë.

11 h. — m. Harnentleerung, Athmung 116, das Thier wälzt sich hin und her, richtet sich mühsam auf; Reflexe prompt.

11 h. 10 m. Kopf sinkt zu Boden, wird mehrmals zuckend in andere Lage geschleudert, Athmung 120, flach.

11 h. 12 m. Athmung immer flacher und schneller, völlige Lähmung.

11 h. 14 m. Athmungsstillstand, Tod ohne Krämpfe, Pupille weit.

11 h. 16 m. Beginnende Muskelstarre, Pupille eng.

11 h. 20 m. Vollkommene Muskelstarre.

11 h. 30 m. Elektrische Reizung der Adductoren des Oberschenkels giebt nur fibrilläre Zuckungen.

Einzelne Symptome.

Die Muskellähmung war im Unterschied von dem Verhalten der Froschmuskeln mit dem Eintritt des Todes eine fast absolute; auch die stärksten Ströme machten bei sofortiger Blosslegung und Reizung der Muskeln nur noch wenige fibrilläre Zuckungen. Wie schwerwiegend der Chemismus des Säugethiermuskels durch Kosotoxin verändert wird, geht daraus hervor, dass schon in den ersten 5—10 Minuten nach dem Tode eine hochgradige Starre fast aller

Skeletmuskeln vorhanden war. Nur in einigen Fällen entwickelte sich dieselbe weniger rapid und begann dann mit Steifigkeit der Kiefer-, Ellbogen- und Kniegelenke. Die allmähliche Lösung der Starre erfolgte nach 18—24 Stunden. Das makroskopische Aussehen der Muskeln zeigte bei den sofort nach dem Tode vorgenommenen Sectionen nichts Abnormes.

Als positive Erklärung für die Athmungslähmung konnte mehrmals eine vollständige Zwerchfellslähmung nachgewiesen werden. Nur in einem Falle war nach bereits erfolgtem Herzstillstand das Zwerchfell noch reizbar; gleichzeitig erwiesen sich aber auch die übrigen Muskeln als nicht vollkommen gelähmt.

Die bei allen Sectionen beobachtete hochgradige venöse Hyperämie spricht dafür, dass die Asphyxie als Haupttodesursache zu betrachten ist. Nach Eröffnung des Abdomen zeigten die oberflächlich vorliegenden Darmschlingen nicht die geringste peristaltische Bewegung.

Die auffallende Polyurie machte eine gleichzeitige Glykosurie wahrscheinlich. Dieselbe wurde auch mehrere Male durch die gewöhnlichen Zuckerproben mit Wahrscheinlichkeit constatirt, liess sich aber nicht in allen Fällen nachweisen. Mehrere Versuche, dieselbe durch kleine, nicht letale Dosen zu Stande zu bringen, ergaben völlig negative Resultate. Die Untersuchung des Harns auf weitere Bestandtheile bewies, dass das Vorhandensein von ausgeschiedenem Kosotoxin in demselben unwahrscheinlich war, denn auf Zusatz von Kalilauge ergab sich keine Rothfärbung.

Auch die Salivation war kein ganz constantes Symptom. Zucker konnte in dem abgeschiedenen Speichel nicht nachgewiesen werden.

Die Pupille zeigte vor dem Tode constant starke Erweiterung, wenige Minuten nachher maximale Verengerung.

Das Verhalten der Körpertemperatur war ohne Besonderheiten. Als Folge der schnell eintretenden Muskelstarre hätte man eine deutliche postmortale Temperatursteigerung erwarten können. Die folgende Tabelle zeigt aber einen gleichmässigen Temperaturabfall nach dem Tode.

	Temperatur			Temperatur
vor dem Tode	39° C.		13 Min. nach dem Tode	38,5° C.
5 Min. nach „ „	39° C.		15 „ „ „ „	38,4° C.
7 „ „ „ „	38,9° C.	(Starre)	16 „ „ „ „	38,3° C.
8 „ „ „ „	38,8° C.		18 „ „ „ „	38,1° C.
10 „ „ „ „	38,7° C.		20 „ „ „ „	37,9° C.

2. *Wirkung bei der Katze.*

Wie beim Kaninchen, so bildeten auch bei der Katze Muskellähmung und Dyspnoë die wesentlichen Vergiftungserscheinungen. In verstärktem Maasse machte sich bei der Katze die Vermehrung der verschiedenen Secrete geltend. Ganz besonders stark war der Speichelfluss, aber auch Polyurie und reichliche Entleerung von Darmschleim per anum wurden beobachtet. Als neue Erscheinung kam häufiges Erbrechen hinzu; es wurde dabei eine reichliche Menge verschluckten Speichels zu Tage gefördert. Die Dyspnoë setzte sehr plötzlich ein und führte zu einer ganz enormen Athemfrequenz (bis 240 pro Minute). Das Uebrige lehrt das folgende Versuchsbeispiel:

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 20. April 1894. Eine Katze von 2,5 kg Gewicht bekommt eine Lösung von 0,1 g Kosotoxin in 2 ccm Natriumcarbonat + 8 ccm Wasser an drei verschiedenen Stellen des Rückens subcutan injicirt. 10 h. 30 m. Injection.

10 h. 30 m. bis 11 h. 20 m. Athmung 30 in der Minute, geringer Speichelfluss, Kau- und Leckbewegungen, mehrmaliges Aufstossen und Niesen. Grosse Unruhe.

11 h. 20 m. bis 11 h. 50 m. Athmung wird angestrengt, ruckweise, Frequenz 26, die Bewegungen verrathen Mattigkeit und werden etwas später unsicher und schwankend. Entleerung von Koth und Urin, breitbeinige Haltung.

11 h. 50 m. bis 12 h. 15 m. Starker Speichelfluss, Würg- und Kaubewegungen, Athmung 26, mit starken Exspirationsstössen; die Bewegungen werden tastend und unsicher. Reichliches Erbrechen eines schaumigen Mageninhaltes.

12 h. 15 m. Athmung 100, plötzliche Dyspnoë; aus dem After wird glasiger Schleim entleert.

12 h. 15 m. bis 1 h. 20 m. Athmung 40—60, dyspnoisch, Erbrechen und Urinentleerung, das Thier bricht mitten während des Gehens zusammen.

1 h. 20 m. bis 2 h. — m. Athmung 120, stärkste Dyspnoë, Athemfrequenz schwankt beständig, nimmt aber langsam zu. Harnentleerung, Bewegungen sehr unbeholfen.

2 h. — m. bis 2 h. 20 m. Athmung immer jagender und flacher, schliesslich Frequenz von circa 240, das Thier liegt platt auf dem Boden, schreit laut beim Anfassen, sucht sich vergeblich aufzurichten.

2 h. 25 m. Athmung nimmt ab (80—50) und wird flacher. Auf Anrufen reagirt das Thier noch mit Augenbewegungen, stösst mehrmals durchdringendes Geschrei aus, kann kaum noch den Kopf vom Boden erheben.

2 h. 27 m. Athmung immer langsamer und leiser, starke Kau- und Schluckbewegungen, zweimalige schwache tetanische Streckung, Pupillen weit.

2 h. 30 m. Athmung ist ganz allmählich erloschen, die Hals- und

Extremitätengelenke sind bereits starr fixirt. Pupillen weit, erweitern sich langsam ad maximum.

3. Wirkung beim Hund.

Am Hund liess sich als Anzeichen einer vermehrten Speichelsecretion nur häufiges Aufstossen und auffallende Leck- und Schlingbewegungen beobachten. Eigentlicher Speichelfluss und Erbrechen blieben aus. Wie bei der Katze, so setzte auch hier die Dyspnoë sehr plötzlich ein. Sonst war das Vergiftungsbild den früheren Beobachtungen an anderen Thieren durchaus analog.

Versuchsbeispiel.

Versuch vom 16. April 1894. Ein kleiner Hund von 2,9 kg Gewicht erhielt 0,25 g Kosotoxin in 2 ccm Natriumcarbonat + 8 ccm Wasser an 3 Stellen injicirt. 10 h. 50 m. Injection.

10 h. 50 m. bis 11 h. 38 m. Athemfrequenz bleibt sich gleich, es treten nur stärkere Exspirationen auf, zahlreiche Leck- und Schlingbewegungen; beginnende Lähmung des Hintertheils.

11 h. 38 m. bis 11 h. 50 m. Athmung plötzlich circa 100, stark dyspnoisch, Zunge hängt weit heraus, Tremor der Vorderbeine, zappelnde vergebliche Bemühungen, sich aufzurichten.

11 h. 50 m. bis 12 h. — m. Athemfrequenz schwankt beständig, erreicht allmählich 150, hochgradige Lähmung.

12 h. — m. bis 12 h. 20 m. Athmung 100, stärkste Dyspnoë, das Thier liegt platt auf dem Boden.

12 h. 20 m. bis 12 h. 40 m. Athmung 130, Kopf kann nicht mehr erhoben werden, Pupille weit.

12 h. 41 m. Athmung wird flacher und langsamer, Tod ohne Krämpfe, Pupille weit.

Wirkung des Kosotoxins auf den Circulationsapparat des Warmblüters.

Alle hierher gehörigen Versuche wurden mit Kaninchen angestellt; es ergab sich dabei, dass man am besten mehrere kleine Dosen (Centigramme) Kosotoxin in längeren Abständen hinter einander in die Jugularvene injicirt, wenn man im Circulationsapparat deutliche Veränderungen beobachten will. Grössere Dosen auf einmal applicirt führten bei den ersten Experimenten zu schnell den Tod durch Herzlähmung herbei, eine einmalige kleine Dosis machte zu wenig Veränderungen. Am geeignetsten waren 0,08—0,1 g auf 2—3 Injectionen vertheilt, es gehörte also eine ziemlich grosse Menge, auch bei intravenöser Injection, dazu, um die Circulation wesentlich zu beeinflussen Die zur Ausführung der Versuche erforderlichen operativen Eingriffe (Tracheotomie, Freilegung der Arteria carotis und Vena jugularis) geschahen ohne Narkose; künstliche Athmung machte sich erst am Ende der Versuche nöthig.

Die auf diesem Wege am Kymographion erhaltenen Blutdruckcurven zeigen insgesammt ein ziemlich übereinstimmendes Bild, welches wenig charakteristisches aufzuweisen hatte. Der Blutdruck hält sich fast in der ganzen Länge der Curve auf ungefähr gleicher Höhe und steigt nur gegen das Ende hin regelmässig etwas an. Er schwankt nur um 10—20 mm ohne nachweisbare Ursache und ohne dass diese Schwankungen in den verschiedenen Curven mit Gesetzmässigkeit wiederkehren. Ausgezeichnet sind aber die Curven durch kurze, circa 1 Minute anhaltende Krampfanfälle in den ersten 5 Minuten nach einer Injection, deren Auftreten sich auf der Curve zu erkennen giebt durch erhebliche rhythmische Blutdruckschwankungen von circa 40 bis 50 mm Quecksilber. Einige Male traten solche Schwankungen auch ohne gleichzeitige Krämpfe auf. Eingeleitet wurden diese Anfälle durch mässige Dyspnoë, welche nach dem Aufhören der Krämpfe noch 1—2 Minuten anhielt. Die Pulsfrequenz war während dieser Vorgänge mässig herabgesetzt. In den ersten Stadien der Vergiftung tritt nach derartigen Anfällen rasche Erholung ein; Blutdruck, Pulsfrequenz und Herzrhythmus kehren zum früheren Verhalten zurück. Späterhin kann nach einem Krampfanfall die Dyspnoë länger anhalten; schliesslich wird die Athmung insufficient, Blutdruck und Pulsfrequenz sinken sehr rasch, und es gelingt auch durch sofort eingeleitete künstliche Athmung nicht mehr, die Abnahme der Circulationsenergie aufzuhalten. Die Herzarbeit wird immer schwächer und unregelmässiger und nach 3—4 Minuten erfolgt Herzstillstand und rapides Absinken des Druckes. Die Druckcurve kann sich aber noch 1—2mal über die Abscisse erheben und kurze Zeit über derselben erhalten. In einem Falle wurde sogar dreimalige kurze Wiederkehr der Herzarbeit beobachtet. Dass auch nach völligem Absinken der Druckcurve die Herzarbeit noch nicht ganz erloschen war, zeigte sich bei einigen sofort vorgenommenen Sectionen. Das Herz arbeitete in dem eröffneten Thorax noch einige Minuten mit sehr kleinen, schliesslich kaum merklichen Contractionen weiter.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuche kurz zusammen, so bieten die regelmässig beobachteten Krämpfe und periodischen Respirationsstörungen gegenüber den Versuchen mit subcutanen Injectionen etwas ganz Neues. Man darf wohl annehmen, dass es sich hier um eine Wirkung auf das Centralnervensystem handelt, die sehr schwer auszulösen ist und nur bei plötzlicher Einführung grösserer Giftmengen in die Blutbahn zu Stande kommt. Eine Beeinflussung des vasomotorischen Apparates ist nicht beobachtet worden. Die Einwirkung aufs Herz kennzeichnet sich als directe Lähmung der

Herzmuskelfaser, welche zunächst ohne wesentliche Veränderung des Blutdruckes und der Pulszahl eingeleitet wird und sich nur durch periodisch auftretende arhythmische Contractionen kundgiebt. Hat die Lähmung einen gewissen Grenzwerth erreicht, so ergiebt sich plötzliche Insufficienz der Herzkraft und nach wenigen Minuten tritt der definitive Herzstillstand ein.

Da keine von den gewonnenen Blutdruckcurven an irgend einer Stelle etwas charakteristisches darbot, erschien es unnöthig, die Abbildung einer solchen dem Texte beizufügen.

Zum Schluss noch einige kurze Bemerkungen über mehrere Versuche, zu deren Fortsetzung die Zeit gefehlt hat. Da nach den übrigen Beobachtungen eine allgemeine giftige Wirkung des Kosotoxins dem Protoplasma gegenüber wahrscheinlich war, wurden mehrere Experimente angestellt zu dem Zwecke, die Einwirkung des Kosotoxins auf einzellige Organismen zu studiren. Am geeignetsten hierzu erschien es, festzustellen, welche Veränderungen die Hefegährung mit der gewöhnlichen Bierhefe durch Kosotoxinzusatz erleidet. Es wurden zu diesem Zwecke bei jedem Versuch drei Gährungsröhrchen, wie sie von der klinischen Diagnostik her bekannt sind, mit 5proc. Traubenzuckerlösung und einer gleichen genau abgewogenen Menge Hefe beschickt. Von diesen drei Röhrchen erhielt das erste mehrere Milligramm Kosotoxin zugesetzt, welche in 1 ccm Wasser + 2—3 Tropfen Natriumcarbonat gelöst waren; die Röhrchen Nr. 2 und 3 dienten zur Controle, und zwar erhielt Nr. 2 1 ccm Wasser mit soviel Tropfen Natriumcarbonat zugesetzt, als nöthig gewesen waren, um das Kosotoxin zu lösen, und Nr. 3 blieb ohne jeden Zusatz. Wurde hierauf im Brutschrank die Gährung eingeleitet, so ergab sich, allerdings erst bei Zusatz von über 5 mg Kosotoxin zu 25 ccm Röhrcheninhalt, dass in dem kosotoxinhaltigen Röhrchen die Gährung wesentlich langsamer und schwächer auftrat, als in den beiden Controlröhrchen. Es ergiebt sich daraus ein schädigender Einfluss des Kosotoxins auf den Stoffwechsel der Hefezelle.

Ein völlig negatives Resultat lieferten einige Versuche, bei Katzen, in deren Fäces Tänieneier nachgewiesen waren, durch Dosen von 0,1 g Kosotoxin in Pulver oder Pillen gegeben, Bandwürmer abzutreiben. Als besonders schwierig erwies sich dabei die Wahl des richtigen Abführmittels, welches schnell genug Entleerung herbeiführt und dem Parasiten nicht Zeit lässt, sich von der Kosotoxinwirkung zu erholen. Die bei subcutaner Einverleibung tödtliche Dosis von 0,1 g wurde, per os gegeben, gut vertragen und verursachte nur geringe Uebelkeit mit 1—2 maligem Erbrechen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Ein kurzer Ueberblick über die durch vorliegende Untersuchungen gewonnenen Resultate ergiebt für die pharmakologischen Wirkungen des Kosotoxins folgende Hauptpunkte:

Am meisten tritt hervor die periphere Muskelwirkung. Dieselbe setzt sich zusammen aus einer Lähmung der motorischen Nervenendigungen im Muskel und aus einer directen Schädigung der Muskelfibrille selbst. Bei Säugethieren wird diese Lähmung durch Ausserkrafttreten der Respirationsmuskeln zur Todesursache.

Bei der Einwirkung aufs Herz handelt es sich im Wesentlichen zweifellos ebenfalls um Störungen, die als Muskelwirkung aufzufassen sind.

Die sensiblen Bahnen und Reflexcentra lässt das Kosotoxin unbeeinflusst.

Eine centrale Wirkung kommt im Allgemeinen wenig zur Geltung, kann aber mit ziemlicher Bestimmtheit vermuthet werden

1. aus den respiratorischen Störungen beim Frosch und Säugethier,
2. aus den bei intravenöser Injection am Kaninchen regelmässig beobachteten Krampfanfällen.

Ein Vergleich der eben geschilderten Wirkungen des Kosotoxins mit denen der Filix-, Panna- und Polystichumsäure [1]) führt zu interessanten Ergebnissen. Letztere drei Stoffe sind als wirksame Bestandtheile aus wurmtreibenden Substanzen isolirt worden und zeigen in ihrem chemischen Verhalten und ihrer pharmakologischen Wirksamkeit grosse Aehnlichkeit mit dem Kosotoxin. Alle vier Stoffe zeigen analoge Löslichkeitsverhältnisse und enthalten als einen Componenten Buttersäure oder Isobuttersäure, welche leicht aus ihnen abzuspalten und an dem charakteristischen Geruch zu erkennen ist.

Hinsichtlich der Wirkungen gestattet besonders die von Poulsson genauer untersuchte Filixsäure einen genaueren Vergleich mit dem Kosotoxin. Uebereinstimmend mit den Kosotoxinwirkungen sind:

1. die an Fröschen und Säugethieren beobachteten und durch besondere, eingehende Muskeluntersuchungen gestützten peripheren Muskelwirkungen;

---

1) a) „Ueber den giftigen und bandwurmtreibenden Bestandtheil des ätherischen Filixextractes", von E. Poulsson, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX. 1. Heft. 1.

b) „Ueber einen wirksamen Bestandtheil von Rhizoma Pannae", von R. Boehm, Ebenda. Bd. XXXV. 1. Heft. 1.

c) „Ueber Polystichumsäuren", voo E. Poulsson, Ebenda. Bd. XXXV. 2. Heft. 1.

2. der am Froschherzen beobachtet diastolische Stillstand;
3. das Fehlen einer Alteration der sensiblen Nerven und der vasomotorischen Centren;
4. der Nachweis einer reducirenden Substanz im Harn vergifteter Kaninchen.

Abweichend von der Kosotoxinwirkung finden sich bei der Filixsäure hochgradige Lähmungs- und Erregungszustände des Centralnervensystems.

Ziehen wir noch die Panna- und Polystichumsäure zum Vergleich hinzu, so kann man die vier Stoffe nach ihrer Wirkung ungezwungen in zwei Gruppen theilen. Zu der einen gehören die Filix- und Polystichumsäure, welche beide 2 mg als Dosis letalis für Frösche aufweisen und vorwiegend centrale Lähmung hervorrufen, zu der zweiten Gruppe sind die Pannasäure und das Kosotoxin zu zählen, beide mit 1 mg als Dosis letalis für Frösche und einer ebenfalls kleineren Dosis letalis für Kaninchen; beide sind ferner eminente Muskelgifte und beeinflussen das Centralnervensystem weniger intensiv.

XI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

116. Beiträge zur Kenntniss von der Phosphorwirkung.

Von

Cand. med. Arthur Hauser aus Prag.

Seit dem 6. Decennium unseres Jahrhunderts, welches in Bezug auf die Literatur von der Phosphorvergiftung besonders ergiebig war und die wichtigsten Arbeiten dieses Gebietes zeitigte, hat sich das Interesse für diese in ihrem Wesen noch durchaus räthselhafte Intoxication jederzeit rege erhalten. Aber in der Richtung, nach welcher sich die hierauf bezüglichen Forschungen bewegten, ist seit der Mitte der sechziger Jahre eine bemerkenswerthe Wandlung eingetreten. Während man sich vor diesem Zeitpunkte ausschliesslich mit dem klinischen und pathologisch-anatomischen Symptomencomplexe der Phosphorvergiftung beschäftigte und denselben mit einer seither kaum übertroffenen Vollständigkeit feststellte, wandte sich seit den Untersuchungen von Storch[1]), sowie von Schultzen und Riess[2]) das Interesse vor Allem den abnormen Vorgängen im Stoffwechsel zu, auf welche durch diese Autoren zum ersten Male die Aufmerksamkeit gelenkt worden war. Thatsachen wie die ausgedehnte Verfettung der parenchymatösen Organe, der gesteigerte Eiweisszerfall, das Sinken des Harnstoffgehaltes und das Auftreten von Leucin, Tyrosin, Fleischmilchsäure und anderen Eiweisszersetzungsproducten im Harne mit Phosphor vergifteter Menschen und Thiere, drängten mehr und mehr dazu, die Natur des Phosphors als eines sogenannten „Stoffwechselgiftes" ins Auge zu fassen und den Schwerpunkt seiner deletären Wirkung auf diesem Gebiete zu suchen. Denn alle Ver-

1) Den acute Phosphorvergiftning, Kopenhagen 1865 (im Auszuge wiedergegeben bei Falck, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII. S. 369. 1877).

2) Charité-Annalen. XV. (1869).

suche, dieselbe auf andere Weise zu erklären, konnten nicht befriedigen. Den Phosphor als ein Nervengift zu betrachten, ging schon deshalb nicht an, weil ausgesprochen nervöse Erscheinungen im Bilde der Phosphorvergiftung zu den Seltenheiten zählen. Die localen Veränderungen, welche der Phosphor bei seiner gewöhnlichen Applicationsweise im Magendarmtractus hervorruft, sind viel zu gering und fehlen viel zu häufig, als dass sie zur Begründung der schweren Symptome auch nur im entferntesten ausreichten. Auch die Verfettungen der Leber, Nieren u. s. w., wie sie bei den meisten Sectionen phosphorvergifteter Menschen und Thiere beobachtet werden, können nicht als einziges oder wichtigstes Causalmoment für den tödtlichen Ausgang angesehen werden. Dem widerspricht, dass ihre Ausdehnung nicht immer im Verhältnisse zur Schwere der Intoxication steht, dass sie gerade bei rapide verlaufenden Fällen mitunter vermisst werden, und dass gleiche oder sogar höhere Grade der Verfettung, wie sie im Verlaufe anderer pathologischer Processe vorkommen, häufig verhältnissmässig leicht ertragen werden. Die vielfachen Versuche, die Giftwirkungen des Phosphors dieser oder jener seiner Sauerstoff- oder Wasserstoffverbindungen, welche innerhalb des Organismus aus ihm hervorgehen sollen, in die Schuhe zu schieben, sind wohl als missglückt zu betrachten, und gegenwärtig beherrscht die Ansicht das Feld, dass der Phosphor als solcher die charakteristische Vergiftung verursacht. Was endlich die erst in jüngerer Zeit von H. Meyer[1]) eingehend studirte Herzwirkung des Phosphors betrifft, die in so eclatanter Weise bei Fröschen, weniger bei Kaninchen hervortritt, so ist derselben nach den vorliegenden klinischen Beobachtungen wohl nur in den seltensten Fällen eine grössere ätiologische Bedeutung beizumessen. Nur die tiefgreifende Alteration des Stoffwechsels scheint bisher allen Anforderungen einer exact-causalen Fragestellung Genüge zu leisten, und die Hypothese, welche schon 1869 Schultzen und Riess am Schlusse ihrer Erörterungen aussprechen konnten: dass der Phosphor, nach Art eines Fermentes wirkend, die Oxydation in den Geweben hemme, und dass der mehr oder minder vollständigen Behinderung der Oxydation die verschiedenen Grade der Phosphorvergiftung entsprächen, erfreut sich auch heute noch der meisten Anerkennung.

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse über das Wesen der Phosphorvergiftung verdanken wir fast durchwegs Beobachtungen, die an dem complicirten Gesammtorganismus, sei es des Menschen, sei es

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV, S. 313. (1881.)

des Versuchsthieres, angestellt worden sind. Es schien daher der Versuch berechtigt, dem Verständnisse der Phosphorwirkung vielleicht auf einem anderen Wege einen Schritt näher zu kommen, nämlich durch Untersuchung des Einflusses des Phosphors auf mehr elementare Lebensvorgänge, wie z. B. Fäulniss und Gährung, sowie auf einzelne wichtige Componenten des Stoffwechselprocesses, vor Allem die in neuerer Zeit von Schmiedeberg[1]) zum Gegenstande eingehender Studien gemachten Oxydationen und Synthesen, welche nicht blos dem lebenden Thierkörper, sondern auch einzelnen „überlebenden" Organen desselben eigenthümlich sind. Die im folgenden mitgetheilten Versuche sollen hierzu einen kleinen Beitrag liefern.

Was zunächst die Fäulniss betrifft, so wurden einige hierauf bezügliche Versuche mit Rinderblut angestellt. Dasselbe wurde hierbei stets bei Luftabschluss gehalten, eine Versuchsanordnung, welche sowohl dem anaëroben Charakter des Fäulnissprocesses als auch der möglichsten Hintanhaltung einer etwaigen Oxydation des vom Blute absorbirten Phosphors gerecht zu werden bezweckte. Der Eintritt der Fäulniss wurde nach der Farbe des Blutes, sowie nach dem Geruche beurtheilt.

Versuch 1. Vier Kölbchen von circa 75 ccm Inhalt wurden mit frischem Rinderblut vollständig gefüllt, nach Hinzufügung von je ungefähr 1 g fein emulsionirten Phosphors luftdicht verschlossen, geschüttelt und im Wärmekasten einer Temperatur von 36—37° C. überlassen. Zum Vergleich dienten vier ebenso behandelte Blutkölbchen ohne Phosphorzusatz. Es liess sich, auch bei Wiederholung des Versuches, bezüglich des Zeitpunktes, in welchem die Fäulnissveränderungen auftraten, zwischen dem normalen und dem Phosphorblute kein auffälliger Unterschied bemerken.

Zu einem gleichen Ergebnisse führten mehrere auf die Gährung bezügliche Versuche, zu welchen lediglich die Vergährung des Traubenzuckers durch die gewöhnliche Bierhefe herangezogen wurde. Einige Vorversuche, bei denen das sich entwickelnde Gas in calibrirten Recipienten aufgefangen wurde, liessen in der Quantität desselben keine bemerkenswerthe Verschiedenheit erkennen. Nur hatte ich mehrfach den Eindruck, als ob in den mit Phosphor versetzten Zuckerlösungen die Kohlensäurebildung anfangs rascher und stürmischer vor sich gehe, später aber nachlasse, während unter normalen Verhältnissen ein annähernd gleichmässiger Ablauf der Gährung beobachtet wurde. Bei späteren Versuchen wurde die Intensität der Gährung auf dem Wege der Wägung in folgender Weise bestimmt:

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 288, 379. (1881.)

2. Versuch. Vier kleine Kölbchen, in deren erstes die zu vergährende Traubenzuckerlösung sammt Hefe und Phosphor hineingegeben wurde, waren durch rechtwinklig gebogene Glasröhren und dazwischen geschaltete Schlauchstücke in der Weise mit einander verbunden, dass die sich entwickelten Gase zunächst in destillirtes Wasser gelangten, wo etwa mit übergerissene Hefetheilchen zurückgehalten wurden. Das nächste Kölbchen enthielt Silberlösung und war dazu bestimmt, Phosphordämpfe und Phosphorwasserstoffgas, welches nach Noé [1]) bei der Gährung unter Gegenwart des Phosphors in kleinen Mengen entstehen soll, zu absorbiren. Das vierte Kölbchen, für Zurückhaltung von Wasserdämpfen bestimmt, enthielt concentrirte Schwefelsäure. Zu den Vergleichsversuchen dienten Systeme von nur zwei Kölbchen, deren erstes die Zuckerlösung, deren zweites concentrirte Schwefelsäure enthielt. Es wurde bei sämmtlichen Versuchen stets mit gleichen Mengen der Zuckerlösung (50 ccm von 5 Proc.), der Hefe (0,5 g) und des emulgirten Phosphors (0,5 g) gearbeitet. Die Versuche wurden nun derart vorgenommen, dass aus den in langer Reihe hintereinander geschalteten Kölbchensystemen durch continuirliche gelinde Aspiration mittels getrockneter Luft die entwickelte Kohlensäure sofort entfernt wurde. Die Möglichkeit, dass der Phosphor hierbei spurenweise oxydirt werden könne, erfuhr keine weitere Berücksichtigung. Nach einer Reihe von Stunden wurden nun unter entsprechenden Vorsichtsmaassregeln (vorheriger Verschluss der Kölbchen) die einzelnen Kölbchenpaare gewogen. Hierbei musste natürlich das erste Paar der mit Phosphor beschickten Kölbchen eine Gewichtsabnahme, welche hauptsächlich auf Kohlensäure, zu einem kleinen Theile auch auf Phosphordampf oder Phosphorwasserstoff zu beziehen war, das zweite Paar aber eine, lediglich auf Rechnung der beiden letzterwähnten Gase zu setzende Gewichtszunahme aufweisen. Die Differenz beider Zahlen ergab dann das Gewicht der entwickelten Kohlensäure. Nachfolgende Tabelle bringt die Ergebnisse einiger solcher Versuche.

Dauer des Versuches	Nummer d. Kölbchensystems	Gewicht der CO_2 (mit P)	Nummer d. Kölbchensystems	Gewicht der CO_2 (ohne P)
18 St.	I	0,332 g	III	0,267
18 St.	II	0,257 g	IV	0,327
Weitere 24 St.	I	0,172 g	III	0,157
Weitere 24 St.	II	nicht gewogen	IV	0,221
17 St.	I	nicht gewogen	III	0,319
17 St.	II	0,283 g	IV	0,312
24 St.	I	0,241 g	III	0,252
24 St.	II	0,317 g	IV	0,344

Wie man sieht, ergab sich also auch hier kein wesentlicher oder constanter Unterschied zwischen beiden Versuchsreihen. Es schien

1) Compt. rend. de Biol. 1894. No. 14. p. 380.

noch die Frage von Interesse, ob die Gegenwart des Phosphors nicht etwa das Wachsthum des Hefepilzes beeinflusse. Zur Beantwortung derselben wurde folgender Versuch unternommen.

3. Versuch. Je 200 ccm 5 Proc. Traubenzuckerlösung wurden in zwei Kolben, deren einer circa 1 g emulgirten Phosphors enthielt, mit je 1 g feuchter Hefe der Gährung überlassen. Nach Beendigung derselben wurde die Flüssigkeit durch ein gewogenes Filter filtrirt, dasselbe mit der darauf zurückgebliebenen Hefe getrocknet und gewogen. Die gefundenen Gewichte betrugen für die normale Zuckerlösung 0,365 g, für die mit Phosphor versetzte 0,321 g (= 88 Proc.). Ein zweiter, mit je 250 ccm Zuckerlösung, sonst unter gleichen Bedingungen vorgenommener Versuch ergab die bezüglichen Werthe von 0,373 g, resp. 0,336 g (= 90 Proc.).

Die Gegenwart des Phosphors, wenigstens in solcher Menge, wie er von wässrigen Flüssigkeiten absorbirt wird, ist also nach den vorstehenden Beobachtungen kein Hinderniss für die Functionstüchtigkeit und Fortpflanzung einzelliger Organismen wie des Hefepilzes. Von einer Protoplasmavergiftung, wie sie z. B. dem Chinin und den Antisepticis zukommt, kann beim Phosphor nicht die Rede sein.

Im Anschluss an diese Gährungsversuche sei noch ein Versuch kurz erwähnt, der die Möglichkeit ins Auge fasste, dass der Phosphor auf den Vorgang der Verdauung einen Einfluss ausüben könne.

4. Versuch. Mehrere Reagensgläser wurden mit je 0,08 g Fibrin und 5 ccm künstlichen Magensaftes (aus Schweinemagen durch Extraction mit verdünnter Salzsäure bereitet), die Hälfte derselben ausserdem mit einer kleinen Menge fein vertheilten Phosphors beschickt und in den Brutschrank (38° C.) gestellt. In sämmtlichen Röhrchen war das Fibrin ungefähr zur gleichen Zeit aufgelöst. Eine Verlangsamung der Verdauung bei Gegenwart des Phosphors war durchaus nicht zu bemerken, und auch Wiederholungen des Versuches mit grösseren Quantitäten Fibrins ergaben dasselbe Resultat.

Die zuerst von Bunge und Schmiedeberg[1]) bei ihren Untersuchungen über die Bildung der Hippursäure im Thierkörper in ausgedehntem Maasse angewandte Methode der künstlichen Durchblutung überlebender Organe ist seither von Schmiedeberg[2]) auch für das Studium der im thierischen Gewebe vor sich gehenden Oxydationen vielfach herangezogen worden. Dank der von ihm für diese Zwecke eingeführten Anwendung des Salicylaldehyds und Benzylalkohols sind wir in der Lage, die hierbei sich bildenden Oxydationsproducte, Salicylsäure und Benzoësäure, leicht und sicher

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VI. S. 233. (1876.)

2) Ebenda. Bd. XIV. S. 288. (1881.)

nachzuweisen. Bei den im Folgenden mitgetheilten Versuchen bediente ich mich ausschliesslich der hierfür sehr geeigneten Schweinslunge, welche, wenn einmal mit Blut gefüllt und künstlich respirirt, das Blut beständig selbst arteriell erhält, einer continuirlichen Durchströmung mit wiederholter Arterialisirung des aus der Vene abfliessenden Blutes, wie sie die Niere erfordert, also nicht bedarf. Die Bestimmung der Benzoësäure, resp. Salicylsäure im Blute und Lungengewebe geschah nach der von Schmiedeberg[1]) angegebenen Methode. Wenn dem Blute Phosphor zugesetzt wurde, so erfolgte dies in der Weise, dass das Blut im geschlossenen Ballon 12 bis 20 Stunden bei einer Temperatur von 20° mit einer grösseren Menge fein emulgirten Phosphors stehen gelassen und wiederholt unter Luftabschluss geschüttelt wurde. Beim Eingiessen des auf diese Weise mit Phosphordampf imprägnirten Blutes in die Lungenarterie wurde es absichtlich nicht verhindert, dass kleinste Partikel der Phosphoremulsion mit dem Blute ihren Weg in die Capillaren der Lunge fanden, welche Partikel bei der nachfolgenden Coagulation des vereinigten Blutes und Lungenbreis in der Siedehitze verbrannten. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in kurzem folgende:

5. Versuch. 750 ccm Phosphorblut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 35 mg.

6. Versuch. 750 ccm normales Blut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 65 mg.

7. Versuch. 500 ccm normales Blut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 56 mg.

8. Versuch. 500 ccm normales Blut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 33 mg.

9. Versuch. 550 ccm normales Blut + 0,54 g Benzylalkohol, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Benzoësäure 17 mg.

10. Versuch. 600 ccm Phosphorblut + 1 g Benzylalkohol, 4 Stunden im feuchten Kasten bei 37—39° C. geathmet, gefunden: Benzoësäure 132 mg.

11. Versuch. 600 ccm normales Blut + 1 g Benzylalkohol, 4 Stunden im feuchtwarmen Kasten geathmet. Das Blut sammelt sich hauptsächlich in den unteren Partien der Lungen, welche dunkelroth infiltrirt und ödematös erscheinen, gefunden: Benzoësäure 209 mg.

12. Versuch. 600 ccm Phosphorblut + 1 g Benzylalkohol, 4 Stunden im feuchtwarmen Kasten geathmet. Die Lunge bietet nach Beendigung des Versuches ein gleiches Bild wie im Versuch 11, gefunden: Benzoësäure 211 mg.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VI. S. 234 u. Bd. XIV. S. 294.

Vergleicht man damit noch je einen Versuch Schmiedeberg's[1]) und Jaquet's[2]), von welchen der erstere nach dreistündiger Athmung einer Schweinslunge mit 250 ccm Blut und 1 g Salicylaldehyd 39 mg Salicylsäure, der letztere nach fünfstündiger Athmung einer halben Rindslunge mit 800 ccm 0,7 proc. NaCl-Lösung und 1 g Benzylalkohol im feuchtwarmen Kasten 185 mg Benzoësäure erhielt, so ergiebt sich aus allen diesen Versuchen die bemerkenswerthe Thatsache, dass die Oxydation in überlebenden Organen durch die Gegenwart des Phosphors im Blute in keiner Weise gehemmt erscheint. Freilich ist auch die oxydative Fähigkeit der thierischen Gewebe eine ihrer zähesten und durchaus nicht an den Lebensprocess gebundenen Eigenschaften. Hat doch Jaquet (a. a. O.) bei seinen gefrorenen und wieder aufgethauten, mit Chinin oder Carbolsäure vergifteten, unter Alkohol erhärteten Pferdelungen ganz beträchtliche Oxydation nachgewiesen! Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, konnte das Resultat obiger Versuche, obwohl es mit der auf dem Wege der Stoffwechseluntersuchungen gewonnenen Anschauung, dass das Wesen der Phosphorvergiftung in einer Herabsetzung der oxydativen Vorgänge beruhe, nicht im Einklange steht, nicht allzusehr überraschen. Es beweist eben nur, dass auch der Phosphor nicht im Stande ist, jenes in den Geweben enthaltene Ferment, unter dessen Einfluss die Oxydationen vor sich gehen, unwirksam zu machen.

Bei der, wenn man so sagen darf, weit delicateren Fähigkeit der überlebenden Niere, aus Glykokoll und Benzoësäure durch Synthese Hippursäure zu bilden, einer Fähigkeit, welche, wie schon Bunge und Schmiedeberg[3]) in ihren grundlegenden Untersuchungen, später besonders A. Hoffmann[4]) nachwiesen, als eine Function des lebenden Nierengewebes zu betrachten ist, war ein Einfluss des Phosphors a priori schon eher zu vermuthen. Es traf sich sehr glücklich, dass zur Zeit, als diese Versuche ausgeführt wurden, Herr Dr. Jacobj gerade mit der Construction seines neu modificirten Durchblutungsapparates beschäftigt war. Bei demselben wird die Arterialisirung des aus der Niere fliessenden Blutes nicht wie bisher durch Schütteln mit Luft, sondern durch die künstliche Athmung einer in den Kreislauf eingeschalteten überlebenden Lunge bewirkt. Diese Anordnung erzielt nicht nur die denkbar vollkommenste Annäherung an die im Thierkörper thatsächlich gegebenen

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 295.
2) Ebenda. Bd. XXIX. S. 389. (1892.)
3) a. a. O. S. 251.
4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII. S. 243. (1877.)

Kreislaufsverhältnisse, sondern gewährt auch den, speciell bei Anwendung von Phosphor, unschätzbaren Vortheil, dass das Blut (abgesehen von den kleinen, in beiden Messkolben des Apparates enthaltenen Luftmengen) von der Berührung mit der atmosphärischen Luft abgeschlossen ist. Ich bin Herrn Dr. Jacobj für die ausserordentliche Liebenswürdigkeit, mit welcher er seine neue Durchblutungsmethode, kaum entstanden, meinen Zwecken zur Verfügung stellte und sämmtliche Experimente selber leitete, zu wärmstem Danke verpflichtet. Bezüglich der Beschreibung des Apparates, sowie der allgemeinen Versuchstechnik muss ich auf Herrn Dr. Jacobj's Publication, welche demnächst in diesem Archiv erscheint, verweisen. Hier sei nur bemerkt, dass die Application des Phosphors in der Weise erfolgte, dass eine mit groben Phosphorstücken und Blut gefüllte, U-förmig gebogene weite Röhre zwischen dem das linke Herz darstellenden Kautschukballon und der Nierenarterie eingeschaltet wurde. Dieselbe tauchte, zur Beförderung der Absorption des Phosphors, in dasselbe mit Wasser von Körpertemperatur gefüllte Bassin, in welchem sich auch die arterielle Wärmspirale befand. Im Folgenden gebe ich die Protokolle zweier Versuche, von welchen der erste mit normalem, der zweite mit Phosphorblut vorgenommen wurde.

13. Versuch. Grosse schwarze Hündin von 31 kg wird um 12 h. Mittags aus der Carotis verblutet. Es werden mehr als 2 Liter Blut entleert, von welchem jedoch nur circa 1 Liter verwendet wird. Verblutung beendet: 12 h. 11 m.

Zeit	50 ccm Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nierenarterie in mm Hg	Bemerkungen
12 h 45 m	—	—	Lungen } in den Apparat eingesetzt.
12 h 53 m	—	—	Nieren }
12 h 55 m	—	—	Das Blut fliesst sofort im Strahle aus Nieren und Lungen.
1 h 10 m	30	—	
1 h 15 m	—	—	Injection von 1,0 g Glykokoll + 1,5 g Natr. benz. in die Nierenvene.
1 h 30 m	30	—	
1 h 45 m	25	—	
2 h 15 m	27	—	
2 h 30 m	31	30—40	
3 h 30 m	—	—	2. Injection (wie oben).
3 h 40 m	25	20	
4 h 15 m	23	—	Lunge arterialisirt unvollkommen. Nach Verbesserung der Athmung schöne Arterialisirung.
4 h 30 m	26	—	
5 h 5 m	40	—	

Zeit	50 ccm Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nierenarterie in mm Hg	Bemerkungen
5 h 15 m	—	—	Versuch abgebrochen! Aus dem Apparate werden circa 800 ccm Blut entleert. Lungen und Nieren bieten ein vollkommen normales Bild: kein Oedem, keine Hämorrhagien. Aus den Ureteren flossen während des Versuches circa 10 ccm einer klaren gelblichen Flüssigkeit. Im Blute, den Lungen und Nieren gefunden: 517 mg Hippursäure.

14. Versuch. Einem Hunde von 11200 g Gewicht werden um 12 h. 30 m. 350 ccm Blut entzogen, mit 250 ccm von einem anderen Hunde gewonnenen Blutes vereinigt und in den Apparat gefüllt. Die um 1 h. vorgenommene Verblutung des Hundes liefert noch 250 ccm Blut, welche unter Zusatz von etwa 100 ccm Albanese'scher[1]) Kochsalzgummilösung in das Reservoir gefüllt werden.

Zeit	50 ccm Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nierenarterie in mm Hg	Bemerkungen
1 h 30 m	—	—	Lungen } in den Apparat eingesetzt.
1 h 40 m	—	—	Nieren }
2 h — m	—	—	Phosphorröhre eingeschaltet. Nach anfänglichem Strahle geht das Blut nur tropfenweise durch die Niere, ein grosser Theil sickert durch die Kapselgefässe. Nachdem statt der in die Aorta abdom. eingebundenen Canüle zwei Canülen in beide Nierenarterien eingesetzt worden sind, lässt die Blutung nach.
3 h 15 m	—	—	Das Blut läuft wieder in continuirlichem Strahle aus der Niere.
3 h 20 m	35	—	
3 h 45 m	45	—	Injection von 1,0 g Glykokoll + 1,5 g Natr. benz.
4 h 5 m	45	20—30	Sehr schöne Arterialisirung.
4 h 50 m	45	30—40	
5 h 30 m	—	—	Der untere Lappen der rechten Lunge beginnt ödematös zu werden.
6 h — m	—	—	2. Injection (wie oben). Das Blut ist nach und nach dunkler geworden (Phosphorwirkung). Eine der Lungenvene entnommene Blutprobe, mit Luft geschüttelt, wird nicht heller. Während der letzten Zeit der Durchblutung wurden nach und nach circa 200 ccm physiologische NaCl-Lösung zugesetzt.
6 h 20 m	—	—	Starkes Lungenödem. Versuch abgebrochen. Aus dem Apparate werden circa 850 ccm entleert. Kein Ureterensecret. Gefunden: 43 mg Hippursäure.

Der nachstehende Versuch wurde nach meiner Abreise von Strassburg von Herrn Dr. Jacobj freundlichst ausgeführt.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 297. (1893.)

Versuch 14b. Einem Hunde von 13000 g Gewicht werden um 10 h. 600 ccm Blut entzogen und mit denselben der Apparat gefüllt. Die um 10 h. 30 m. beendete Verblutung des Hundes lieferte noch 400 ccm Blut. Von den zuletzt gewonnenen 400 ccm Blut wurden 100 ccm noch zum Füllen der Phosphorröhre und der Lunge benutzt.

Zeit	50 ccm Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nierenarterie in mm Hg	Bemerkungen
11 h 25 m	—	—	Beginn der Durchblutung.
12 h — m	—	—	Einschaltung der Phosphorröhre in den Kreislauf. Die Phosphorschicht hat eine Länge von 36 ccm.
12 h 25 m	40	15—20	Die Temperatur des Blutes beträgt während des ganzen Versuches 38°, die der Recipienten für die Organe 36°. Der Blutdruck in der Lungenarterie ist 0—5 mm Hg.
12 h 40 m	—	15—20	Werden dem Blute zugesetzt 1,0 g Glykokoll + 1,5 g benzoësaures Natron in 30 ccm ½ proc. ClNa-Lösung.
12 h 45 m	20	15—20	
12 h 55 m	25	15—20	
12 h 55 m bis 3 h 20 m	25—30	13—20	
3 h 25 m	—	—	Abermals die obige Menge Glykokoll und benzoësaures Natron zugesetzt.
3 h 30 m	25	—	
3 h 50 m	—	—	Tritt Lungenödem ein. Der Versuch wird abgebrochen.

Rechnet man die mittlere Durchflussgeschwindigkeit zu 100 ccm pro Minute, so floss die Blutmenge von 700 ccm

5 mal normal,

5½ mal mit Phosphorzusatz ohne Glykokoll und Benzoësäure,

23 mal mit Phosphorzusatz und der ersten Portion Glykokoll und Benzoësäure,

3½ mal mit Phosphorzusatz und der zweiten Portion Glykokoll und Benzoësäure durch die Nieren.

Die Menge der gewonnenen Hippursäure betrug 0,071 g.

Kein Zweifel, dass beim ersten Versuche die Bedingungen günstiger lagen, als beim zweiten: die Organe waren grösser, die Durchflussgeschwindigkeit des Blutes eine höhere, und eine einfache Rechnung ergiebt, dass die auf etwa 900 ccm zu veranschlagende Gesammtmenge des Blutes ungefähr 25 mal die Nieren passirt haben muss. Es ist daher begreiflich, dass während des 4 Stunden dauernden Versuches die bedeutende Menge von mehr als einem halben Gramm Hippursäure gebildet werden konnte, ein Quantum, welches bisher nur Bunge und Schmiedeberg[1]) in einem vereinzelten Versuche

1) a. a. O. S. 247.

(Durchblutung einer Niere durch 6 1/2 Stunden) erzielt hatten. Aber andererseits waren beim zweiten Versuche die Bedingungen nicht so ungünstig — die wegen der kleineren Organe auf circa 800 ccm zu schätzende Gesammtblutmenge hat immerhin 12mal die Nieren passirt —, als dass im Verhältniss hierzu die Menge der gebildeten Hippursäure, 43 mg, nicht auffallend gering erscheinen sollte. Leider kann ich zwei weitere Versuche mit Phosphorblut, bei deren einem nach dreistündiger Durchblutung nur 13,5 mg Hippursäure gefunden wurden, während bei dem anderen nach 2 1/2 stündiger Dauer des Versuches keine Hippursäure nachgewiesen wurde, deshalb nicht unbedingt zur Bekräftigung heranziehen, weil die Möglichkeit bestand, dass das mit Wasser aufgenommene Alkoholextract infolge ungenügender Ansäuerung beim Ausschütteln mit Essigäther vielleicht nicht vollständig ausgebeutet worden war. Hingegen ergiebt ein Vergleich mit mehreren Versuchen Bunge's und Schmiedeberg's[1]) (Nr. XIV, XVIII, XIX), bei welchen trotz der damals unvollkommeneren Durchblutungsmethode und trotz theilweise sehr ungünstiger Bedingungen (die Nieren wurden bei Versuch Nr. XVIII erst 5 1/2 Stunden, bei Nr. XIX gar 48 Stunden nach dem Tode des Thieres durchblutet) relativ grössere Hippursäuremengen gebildet worden waren, dass die beim 14. Versuche nachgewiesene Quantität von 43 mg entschieden als viel zu klein bezeichnet werden muss. In dieser Hinsicht erinnert das Resultat des Versuches lebhaft an die Versuchsergebnisse A. Hoffmann's (a. a. O.), welcher an der mit Chinin vergifteten Niere eine bedeutende Herabminderung der Hippursäuresynthese nachgewiesen hat.

Die Resulate der mitgetheilten Versuche überblickend, können wir sagen: die Gegenwart des Phosphors übt weder auf die Vorgänge der Fäulniss, Gährung und Eiweissverdauung, noch auf die in überlebenden Organen vor sich gehenden Oxydationen, wohl aber auf die Hippursäuresynthese in der Niere einen hemmenden Einfluss aus. Es bleibt abzuwarten, ob es sich hierbei nur um eine vereinzelte Erscheinung handle, oder ob dem Phosphor vielleicht auch gegenüber anderen Synthesen des Körpers eine ähnliche Wirkung innewohne: ein Factum, das geeignet wäre, für die Beurtheilung des Phosphors als „Stoffwechselgiftes" einen neuen Gesichtspunkt zu liefern.

Es war bei den Versuchen am Jacobj'schen Apparate anfänglich aufgefallen, dass bei der Entleerung desselben und bei der darauf

1) a. a. O. S. 246 u. 250.

folgenden Verarbeitung des Blutes und der Organe weder Phosphordämpfe, noch der charakteristische Geruch zu beobachten waren. Auch an mehrfach während des Versuches aus der Lungenvene entnommenen Blutproben konnte ein deutlicher Phosphorgeruch nicht wahrgenommen werden.[1]) Obzwar nun die Thatsache, dass Phosphordämpfe vom Blute in beträchtlicher Menge absorbirt werden, seit langer Zeit feststeht[2]), und obzwar der Nachweis des Phosphors als solchen im Blute vergifteter Thiere mehrfach gelungen war (Bamberger, Husemann, Dybkowsky, Schultzen und Riess u.A.), so schien doch der Nachweis wünschenswerth, dass die oben geschilderte Versuchsanordnung für eine ausreichende Absorption des Phosphors die nöthige Garantie gewähre. Ein Versuch, an einem Theile des nach Beendigung einer Durchblutung aus dem Apparate entleerten Blutes im Mitscherlich'schen Apparate den Phosphor nachzuweisen, fiel negativ aus. Ich liess daher einfach mit Benutzung der früher erwähnten, mit etwa erbsengrossen Phosphorstücken gefüllten Röhre frisches, sauerstoffhaltiges Blut in langsamem Strome durch dieselbe hindurchfliessen. Selbstverständlich wurde der Phosphor vor Einfüllung des Blutes stets einer gründlichen Abspülung unterworfen. Das aus der Röhre abtropfende Blut zeigte schon bei gewöhnlicher Temperatur, noch mehr aber, wenn man jene in ein mit Wasser von Körperwärme gefülltes Gefäss stellte, deutlichsten Phosphorgeruch und stiess beim Schütteln mit Luft im Dunkeln leuchtende Nebel aus: an einer ausgiebigen Absorption von Phosphordämpfen konnte also nicht gezweifelt werden. Das Blut liess bei diesen Versuchen bei Zimmertemperatur keine Farbenveränderung erkennen. Wurde die Phosphorröhre aber auf die eben angegebene Weise erwärmt, so nahm das Blut in ihr bald einen immer dunkler werdenden Farbenton an, welcher sich durch Schütteln des Blutes mit Luft nur in geringem Grade aufhellen liess. Die Alkalescenz des Phosphorblutes, die blos an Lakmuspapier geprüft wurde, erschien gegenüber der Norm nicht verändert.

Der Beweis für die eminente toxische Wirksamkeit des auf diese Art mit Phosphor behandelten Blutes wurde durch einen einfachen

---

1) Bei späteren Versuchen wurden allerdings sowohl in dem zur Niere strömenden, als auch in dem aus ihr abfliessenden Blute zweifelloser Phosphorgeruch constatirt. Ob diese Beobachtung mit der Möglichkeit einer Oxydation des P in der Lunge zusammenhänge, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Mit Hülfe des Jacobj'schen Apparates wird sich wohl diese seit Langem strittige Frage entscheiden lassen.

2) Vgl. u. a. Vohl, Berliner klin. Woch. Jahrg. 1865. Nr. 32 u. 33.

Versuch erbracht, indem man es nämlich, mit physiologischer NaCl-Lösung entsprechend verdünnt, zur Speisung des am Williams'schen Apparate arbeitenden Froschherzens verwendete. Diese Versuche, bei welchen mir Herr Dr. Albanese seine freundliche Beihülfe gewährte, führten regelmässig zu dem gleichen Resultate, dass bereits nach wenigen Minuten (häufig nach einer rasch vorübergehenden Steigerung) eine, vorher meist durch einige plötzliche und unregelmässige diastolische Pausen angekündigte, sehr bedeutende Herabminderung des Pulsvolumens erfolgte, welche, rapide zunehmend, binnen kürzester Frist zur vollständigen diastolischen Erschlaffung des Herzens hinüberleitete. Die Regelmässigkeit der Frequenz erschien hierbei eigenthümlicher Weise im Ganzen wenig tangirt. Wurde nach Eintritt des Stillstandes dem Herzen wieder normales Blut zugeführt, so erholte es sich entweder nur unvollkommen oder gar nicht. Da Versuche in dieser Form noch nicht mitgetheilt sind — H. Meyer[1]) applicirte bei seinen Experimenten am isolirten Froschherzen den Phosphor in Form einer das Herz umgebenden Emulsion —, so sei es gestattet, ein Beispiel in extenso wiederzugeben.

15. Versuch. Temporaria-Herz.

Zeit	Puls-frequenz	Puls-volumen[2])	Grad der diastol. Erschlaffung[3])	Bemerkungen
4 h 20 m	—	—	—	Durchströmung mit einem Gemisch von normalem Rinderblute und 0,7 proc. NaCl-Lösung (1 : 3).
4 h 40 m	60	15	7,9	
4 h 45 m	51	22	7,8	
4 h 50 m	48	23	7,3	
4 h 55 m	51	22	7,3	
5 h — m	51	20	6,8	Durchströmung mit demselben Gemisch, welches vorher die P-Röhre passirt.
5 h 5 m	60	20	6,0	
5 h 10 m	60	27	5,4	
5 h 12 m	60	17	3,2	
5 h 13 m	60	10	0,7	
5 h 14 m	60	6	0,2	
5 h 15 m	60	3	—	
5 h 15½ m	60	2	—	
5 h 16 m	60	1	—	
5 h 16½ m	60	0,5	—	
5 h 18 m	—	—	—	Nur kleine unregelmässige Bewegungen, fast Stillstand in Diastole.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 319.

2) Gemessen in Millimetern an der Verschiebung der Blutsäule, welche mit dem das Herz umgebenden Reservoir communicirte.

3) Ausgedrückt durch den Theilstrich der Scala, bis zu welchem die vorerwähnte Blutsäule bei der Diastole vorrückte.

Zeit	Puls-frequenz	Puls-volumen	Grad der diastol. Erschlaf-fung	Bemerkungen
5 h 20 m	—	—	—	Durchströmung mit normaler Blut-NaCl-Mischung.
5 h 25 m	—	2—3	—	Kleine unregelmässige Contractionen mit abnorm langer Diastole.
5 h 30 m	45	1—2	—	Kleine unregelmässige Contractionen mit abnorm langer Diastole.
6 h 10 m	—	—	—	Seltene kleine Contractionen. Herz erholt sich nicht mehr.

Wurde der Versuch in der Weise abgeändert, dass das Blut in der Phosphorröhre auf Körpertemperatur erwärmt wurde, hierauf eine Kühlspirale passirte und dann erst ins Herz gelangte, so trat die Wirkung noch rascher ein. Wurde hingegen das mit Phosphor gesättigte Blut unter gelindem Erwärmen so lange gerührt, bis kein Phosphorgeruch mehr wahrzunehmen war, so liess sich der Eintritt der Wirkung beträchtlich (um $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde) hinausschieben. Ich habe auch Versuche ausgeführt, bei welchen die Bewegungen des Herzens mit Hülfe eines Quecksilbermanometers auf einer rotirenden Trommel verzeichnet wurden, jedoch stimmt deren Ergebniss mit dem des oben mitgetheilten Versuches in jeder Hinsicht überein, und der letztere genügt daher vollständig, um darzuthun, dass von dem über grobe Phosphorstücke dahinstreichenden Blute mit Leichtigkeit Phosphor in solcher Menge absorbirt wird, dass dadurch der resistente Organismus des ausgeschnittenen Froschherzens in kürzester Zeit absoluter Lähmung verfällt.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Ueber die Giftigkeit des Acetylens.

Von

Dr. Rudolf Rosemann,
Assistent am pharmakologischen Institut.

Obwohl das Acetylen bereits seit einer Reihe von Jahren bekannt ist, konnte doch bisher von einer praktischen Verwerthung desselben in der Technik keine Rede sein, da es nur in ziemlich umständlicher Weise und stets nur in geringen Mengen zu gewinnen war. Infolgedessen hatte die Frage nach der Giftigkeit desselben nur ein rein wissenschaftliches Interesse. In der Literatur finden sich denn auch darüber nur vereinzelte Angaben.

Bistrow und Liebreich[1]) scheinen die ersten gewesen zu sein, die das Acetylen nach dieser Richtung hin untersuchten. Nach ihrer kurzen Mittheilung ist das Acetylen giftig und vereinigt sich mit dem Hämoglobin des Blutes zu einer Verbindung, welche der ähnlich ist, die Kohlenoxyd mit demselben bildet; seine Giftigkeit ist jedoch geringer als die des letzteren. Diese Anschauung ging in die Lehrbücher über und findet sich da auch noch heute in ungefähr derselben Weise ausgesprochen.

Zu entgegengesetzten Resultaten bezüglich des Verhaltens des Acetylens zum Blute gelangte L. Hermann[2]) auf Grund von Versuchen, die im Jahre 1870 in seinem Laboratorium von Fräulein E. Walker aus Edinburgh angestellt wurden. „Das Gas wurde folgendermaassen dargestellt: Ueber eine eingeschlagen brennende Bunsen'sche Gasflamme war ein Flintenlauf gestülpt, dessen oberes Ende mit einer Waschflasche und einem Aspirator verbunden war; die Waschflasche enthielt eine ammoniakalische Chlorsilberlösung. Die durch die letztere streichenden gasigen Verbrennungsproducte

1) Bericht d. deutschen chem. Ges. I. S. 220.

2) Lehrb. d. exp. Toxikologie. Berlin 1874. S. 114.

erzeugten in ihr einen grauen Niederschlag von Acetylensilber. Letzterer wurde in einer Kohlensäureatmosphäre mit Salzsäure zersetzt und das Gas in ein gläsernes Gasometer geleitet, das mit einer alkalisch gemachten concentrirten Kochsalzlösung beschickt war (um die Kohlensäure zu absorbiren). Arterielles Blut wurde durch Acetylen nicht dunkel, seine Absorptionsstreifen erlitten nicht die mindeste Veränderung; das Blut gab hierauf mit Stokes'scher Flüssigkeit den Streifen des gasfreien Hämoglobins. Vorher mit Stokes'scher Flüssigkeit vom Sauerstoff befreites Blut erlangte durch Acetylen weder rothe Farbe noch neue Absorptionsstreifen. Aus diesen Versuchen würde man zu schliessen haben, dass sich Acetylen zu Blut wie ein indifferentes Gas verhält."

Etwas ausführlicher wird die eigentliche Acetylenvergiftung von Levin[1]) besprochen. Danach „erzeugt das Acetylen bei 1 Vol.-Proc. in der Athmungsluft bei Warmblütern tiefe Narkose. Es sind jedoch hierbei immer asphyktische Symptome zu beobachten. Die Herzaction nimmt an Intensität ab, die Pupillen sind erweitert, die Athmung setzt aus. Restitution ist durch Zufuhr frischer Luft möglich. Eine Einwirkung des Acetylen auf Blut findet nicht statt". Leider findet sich hier keine Literaturangabe, so dass ich mich über die näheren Details der Untersuchungen, auf die sich diese Angaben stützen, nicht orientiren konnte.

Im Widerspruch zu diesen Beobachtungen stehen nun die Resultate, zu denen Ogier[2]) bei seinen Arbeiten über die Giftigkeit des Acetylens gelangte. Was zunächst die spektroskopischen Eigenschaften des mit Acetylen gesättigten Blutes anlangt, so giebt Ogier an, dass nach Brociner's Untersuchungen „sich dasselbe im Spektroskop wie normales Blut verhält. Die Absorptionsstreifen sind dieselben; sie werden in derselben Weise und mit derselben Geschwindigkeit unter der Einwirkung des Ammoniumsulfids reducirt". Ogier kommt daher zu dem Schlusse, dass, wenn es überhaupt eine Verbindung des Acetylens mit dem Hämoglobin giebt, diese sicherlich sehr unbeständig ist und keinen Falls verglichen werden kann mit der Verbindung des Hämoglobins mit dem Kohlenoxyd.

Weiterhin liess Brociner Thiere in einem Gemisch von Acetylen und Luft oder Acetylen und Sauerstoff athmen, indem er dabei für fortgesetzte Erneuerung des Gasgemisches Sorge trug. Es gelang

---

1) Lehrb. d. Toxikologie. Wien u. Leipzig 1885.

2) Semaine médicale 1887. No. 11. Referat in Jahresberichte f. Pharmagnosie, Pharmacie und Toxikologie für 1887. 22. Jahrgang. S. 597. — Annales d'hygiéne publique. Tome XVII. 1887. p. 454. Nur die letztere Arbeit lag mir im Original vor.

nicht, eine eigentliche Intoxication hervorzurufen, selbst nicht mit Gasgemischen, die 25, 30 und 35 Proc. Acetylen enthielten. In einer abgeschlossenen Glocke (in der also eine Erneuerung der Luft offenbar nicht erfolgte), die $3\frac{1}{2}$ Liter eines Gasgemisches von gleichen Volumen Sauerstoff und Acetylen enthielt, starb ein Meerschweinchen erst nach Verlauf von 3 Stunden. Die bei der Autopsie gefundenen Läsionen waren die der Asphyxie und zeigten nichts Charakteristisches. Daraus schliessen Ogier und Brociner, dass „das Acetylen an sich nicht merklich giftig ist, ebenso wenig wie die anderen gasförmigen Kohlenstoffverbindungen, wie Formen und Propylen“.

Weitere Veröffentlichungen über die in Rede stehende Frage habe ich in der Literatur nicht auffinden können. Man sieht, dass man nach diesen widersprechenden Angaben sich eine Anschauung von der Giftigkeit des Acetylens nicht bilden kann, geschweige denn eine Vorstellung von der Art und Weise, in welcher das Acetylen auf den Organismus des Warmblüters einwirkt.

In den letzten Jahren ist nun ein Verfahren aufgefunden worden, nach dem man Acetylen in der denkbar einfachsten Weise und in beliebig grossen Quantitäten herstellen kann. Damit ist die Aussicht eröffnet, das Acetylen in grossem Maassstabe technisch zu verwerthen. Dieses Verfahren besteht in der Gewinnung des Acetylens aus dem Carbocalcium. Das Carbocalcium oder Calciumcarbid ist bekanntlich eine Verbindung des Kohlenstoffs mit dem Calcium nach der Formel C_2Ca. Es wird durch Zusammenschmelzen von Kohlenpulver mit Kalk in der Hitze des elektrischen Bogenlichts gewonnen und nach diesem Princip schon jetzt fabrikmässig hergestellt und in den Handel gebracht. Das von der Fabrik in Neuhausen (Schweiz) bezogene Carbocalcium bildet eine graue Masse von so ausserordentlich grosser Festigkeit, dass die einzelnen Stücke nur mit grosser Anstrengung mit Meissel und Hammer zerkleinert werden können. Es ist im Allgemeinen amorph, doch zeigen manche Stücke eine scheinbar krystallinische Structur. An der Luft zerfällt das Carbocalcium allmählich zu einem weisslich-grauen Pulver, indem es Wasser anzieht und Acetylen entwickelt, welches einen unangenehmen, etwa an Phosphorwassertoff erinnernden Geruch verbreitet. Uebergiesst man ein Stück Carbocalcium in einem Porzellanschälchen direct mit Wasser, so entwickelt sich das Acetylen sehr stürmisch und man kann die einzelnen Gasblasen direct über dem Wasser anzünden. Sie verbrennen mit einer hellleuchtenden Flamme unter starker Entwicklung von Russ. Will man endlich das Acetylen in grösseren Mengen gewinnen, so übergiesst man das Carbocalcium in einem entsprechenden Entwick-

lungsgefäss mit Wasser und leitet das sich bildende Gas ab. Dabei erwärmt sich die Masse beträchtlich und bläht sich stark auf. Das Gas darf nicht in gewöhnlichen Gasometern aufgefangen werden, da es mit Kupfer und ebenso mit Messing eine Verbindung von der Formel $C_2H_2Cu_2O$ eingeht, die im trockenen Zustande heftig explodirt. Ich verwendete bei meinen Versuchen daher grössere Glasflaschen mit seitlichem Tubus, die in zweckentsprechender Weise mit zu- und abführenden Glasröhren versehen waren.

Das so erhaltene Gas ist nicht rein, sondern enthält nicht unbeträchtliche Mengen von Schwefel- und Phosphorwasserstoff, die aus Verunreinigungen in den bei der Herstellung des Carbocalciums benutzten Kohlen herstammen. Leitet man das Gas durch eine Lösung von Bleiacetat, so schwärzt sich diese sofort von ausfallendem Schwefelblei, und leitet man eine grössere Menge des Gases durch verdünnte Salpetersäure, so lässt sich in dieser nachher deutlich Phosphorsäure nachweisen. Bei meinen Versuchen benutzte ich sowohl das Gas in unreinem Zustande, so wie es aus dem Entwicklungsgefäss kam, als auch reines Acetylen. Das letztere wurde in der Weise gewonnen, dass das Gas, ehe es aufgefangen wurde, erst durch eine Lösung von Bleiacetat zur Ausscheidung des Schwefelwasserstoffs und dann durch eine Lösung von Kupfersulfat zur Absorption des Phosphorwasserstoffs geleitet wurde. Auch nachher wurde das Gas, ehe es zur Verwendung kam, der Sicherheit wegen nochmals mit Bleiacetat und Kupfersulfat gewaschen, doch blieb dann in jedem Falle das Bleiacetat vollkommen klar, ein Zeichen, dass das Gas bereits durch einmaliges Waschen mit Bleiacetat vollständig von Schwefelwasserstoff befreit worden war.

Das Acetylen ist zusammengesetzt nach der Formel C_2H_2. Es wird von Wasser stark absorbirt, unter gewöhnlichen Verhältnissen löst 1 Raumtheil Wasser 1,1 Raumtheile Acetylen. Man kann es daher nicht gut über Wasser auffangen, sondern benutzt zweckmässiger als Sperrflüssigkeit eine gesättigte Kochsalzlösung, von der 100 Raumtheile nur 5 Raumtheile des Gases lösen.

Das Acetylen wird bei einer Temperatur von $+1^0$ und einem Drucke von 48 Atmosphären flüssig, bei 0^0 sogar schon unter einem Drucke von 21,5 Atmosphären. Es könnte daher auch die Darstellung des Acetylens selbst von den Fabriken übernommen und dasselbe in flüssiger Form, ähnlich wie die Kohlensäure, in den Handel gebracht werden. Technisch ist das Acetylen sowohl zu Beleuchtungszwecken als auch zum Betriebe von Gasmotoren zu verwenden, im ersteren Falle kann es entweder im reinen Zustande oder mit Luft vermischt

verbrannt werden oder man kann es zur Aufbesserung (Carburation) gewöhnlichen Leuchtgases benutzen. Bei dieser vielfachen Verwendbarkeit des Acetylens gewinnt die Frage nach der Giftigkeit desselben ein grosses Interesse; auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Schulz habe ich diese Frage im hiesigen pharmakologischen Institut einer Untersuchung unterworfen.

Zunächst untersuchte ich die Einwirkung des Acetylens auf Blut. Eine Stunde lang wurde reines Acetylen in gleichmässigem Strome durch eine höhere Schicht Blut geleitet und zwar mit Hülfe einer lang ausgezogenen Capillare, so dass die einzelnen Gasbläschen möglichst klein waren, dem Blute eine möglichst grosse Oberfläche boten und somit die beste Gelegenheit zur Einwirkung auf den Blutfarbstoff hatten. Zur Vergleichung wurde einerseits gewöhnliches, mit Luft geschütteltes Blut, andererseits Kohlenoxydblut benutzt, welch letzteres durch Einleiten gewöhnlichen Leuchtgases in Blut gewonnen wurde. Schon bei der Betrachtung im Reagenzglase zeigte sich, dass das Acetylenblut mit dem gewöhnlichen Blute in der Farbe durchaus übereinstimmte, während sich das Kohlenoxydblut durch seine charakteristische Färbung von den beiden anderen Proben sofort unterscheiden liess. Die Untersuchung mit dem Spektralapparat ergab Folgendes:

Das mit Acetylen gesättigte Blut zeigte durchaus dieselben Absorptionsstreifen, wie das Oxyhämoglobin, dagegen war es durch Lage und Ausdehnung der Streifen aufs deutlichste von dem CO-Hämoglobin zu unterscheiden. Auf Zusatz von Ammoniumsulfid verschwanden bei dem Acetylenblut in durchaus derselben Weise wie bei dem Oxyhämoglobin die charakteristischen Absorptionsstreifen und machten dem einen Absorptionsstreifen des reducirten Hämoglobins Platz. Diese Versuche wurden mehrfach wiederholt und ergaben stets das übereinstimmende Resultat, dass sich das Acetylenblut sowohl an sich als auch mit Ammoniumsulfid versetzt durchaus identisch mit dem Oxyhämoglobin verhielt, dagegen deutliche Unterschiede gegenüber dem CO-Hämoglobin bot. Man kann daher Ogier und Brociner nur in ihrer Ansicht beistimmen, dass wenn das Acetylen überhaupt eine Verbindung mit dem Blutfarbstoff eingeht, diese sicherlich ausserordentlich labiler Natur ist. Am wahrscheinlichsten ist es aber jedenfalls, dass, wie auch Hermann annimmt, das Acetylen mit dem Hämoglobin überhaupt keine Verbindung bildet, sondern sich dem Blute gegenüber durchaus wie ein indifferentes Gas verhält.

Die Versuche über die Giftigkeit des Acetylens bei Thieren wurden mit Hülfe des in unserem Institut zu derartigen Zwecken

gebräuchlichen Apparates angestellt, der bereits in diesem Archiv, Bd. XXVII, S. 314 beschrieben worden ist. Der Apparat besteht im Wesentlichen aus einer Glasglocke von circa 85 Liter Inhalt, die auf einem Untersatz in einer Rinne steht und in dieser durch Wasser luftdicht abgeschlossen werden kann. In die Glasglocke münden zwei Röhren, von denen die eine zu einer Wasserstrahlpumpe führt, während die andere das Gas mit Luft gemischt zuleitet. Die letztere Röhre führt zunächst zu einem T-Rohr. Der eine Schenkel desselben steht mit einer Gasuhr und weiterhin mit der freien Aussenluft in Verbindung; an der Gasuhr kann der Verbrauch an Luft jederzeit abgelesen werden. Der andere Schenkel des T-Rohres führt zu dem mit Acetylen gefüllten Gasometer. Die Menge des verbrauchten Acetylens wird durch die Menge der in das Gasometer eingelaufenen Kochsalzlösung angegeben, die aus einem calibrirten Cylinder abläuft. Wenn mit reinem Acetylen gearbeitet wird, tritt das Gas aus dem Gasometer erst in eine Waschflasche mit Bleiacetat und in eine zweite mit Kupfersulfat, ehe es zu dem T-Rohr gelangt, im anderen Falle steht das Gasometer mit dem T-Rohr in directer Verbindung.

Der Vorzug dieses Apparates liegt vor allen Dingen darin, dass er eine dauernde Ventilation der Glocke ermöglicht, so dass die Thiere weder an Sauerstoffmangel, noch an Kohlensäureanhäufung zu leiden haben. Eine Trübung der erhaltenen Vergiftungsbilder durch diese Factoren, die sicher z. B. in dem einen oben erwähnten Versuche von Ogier und Brociner eine Rolle gespielt haben, war hier also ausgeschlossen. Um mich zu überzeugen, dass eine genügende Ventilation in der That erreicht wurde, setzte ich ein Kaninchen unter die Glocke und liess nur einen Strom reiner Luft durch dieselbe passiren (36 Liter pro Stunde). Nach Ablauf von 17 Stunden befand sich das Thier noch ebenso munter, wie bei Beginn des Versuches.

Nach einigen vorläufigen Versuchen mit geringeren Mengen Acetylen, die wesentliche Resultate nicht ergaben, kamen sofort grössere Quantitäten des Gases zur Verwendung.

Versuch I. Eine junge Katze. Gereinigtes Acetylen. Beginn: 10 h. 15 m. Respiration 24—26 pro Minute.

10 h. 45 m. Katze wird schläfrig. Sitzt mit geschlossenen Augen. Reagirt nur träge auf starkes Anklopfen. Respiration unverändert.

Nach einiger Zeit bemerkt die Katze zufällig ein Kaninchen im Zimmer, richtet sich auf und verfolgt dasselbe lebhaft mit den Augen.

11 h. — m. Respiration 20. Tief und regelmässig.

11 h. 30 m. Katze, die in letzter Zeit wieder schläfrig gewesen, fängt an zu erbrechen. Ende.

Acetylenverbrauch: 8 Liter, Luftverbrauch 32 Liter = 20 Proc. C_2H_2.

Dauer: 3/4 Stunde. Nachdem die Katze herausgenommen worden ist, befindet sie sich sofort wieder vollkommen wohl.

Versuch II. Zwei junge Katzen. Gereinigtes Acetylen. Beginn 11 h. — m.

11 h. 45 m. Beide Thiere schläfrig, wanken im Sitzen mit geschlossenen Augen hin und her. Bei Geräuschen sofort wieder munter.

12 h. — m. Sind wieder völlig munter. Putzen sich.

12 h. 15 m. Das eine Thier gähnt mehrmals.

12 h. 30 m. Ende.

Acetylenverbrauch: 8,5 Liter, Luftverbrauch 39 Liter = 17,9 Proc. C_2H_2. Dauer: 3/4 Stunde. Das Wasser an der Pumpe riecht deutlich nach Acetylen.

Beide Thiere durchaus wohl.

Da bei dieser Versuchsanordnung die Thiere ausser der Schläfrigkeit und dem Erbrechen keine weiteren Symptome gezeigt hatten, so kam in den folgenden beiden Versuchen ungereinigtes Acetylen zur Verwendung.

Versuch III. Weisses Kaninchen. Ungereinigtes Acetylen. Beginn: 3 h. — m.

Ende 4 h. 15 m. Acetylenverbrauch: 8,5 Liter, Luftverbrauch 31 Liter = 21,5 Proc. C_2H_2. Dauer: 1 1/4 Stunde. Das Thier völlig unverändert wohl.

Versuch IV. Zwei Meerschweinchen. Ungereinigtes Acetylen. Beginn: 11 h. 35 m.

Ende 1 h. Acetylenverbrauch: 8,25 Liter, Luftverbrauch 34,5 Liter = 19,3 Proc. C_2H_2. Dauer: 1 Stunde 25 Minuten. Die Thiere zeigen keine Veränderungen.

Versuch V. Die beiden Katzen von Vers. II. Ungereinigtes Acetylen. Beginn: 11 h. 15 m.

Gleich nach Beginn macht die eine Katze verzweifelte Anstrengungen, aus der Glocke herauszukommen.

11 h. 45 m. Beide Thiere sitzen ruhig, gähnen zuweilen. Lecken und putzen sich.

11 h. 55 m. Ende. Acetylenverbrauch: 9 Liter, Luftverbrauch 26 Liter = 25,7 Proc. C_2H_2. Dauer: 40 Minuten.

Diese Versuche bewiesen, dass auch das ungereinigte Acetylen bei dieser Versuchsanordnung keine wesentlicheren Krankheitserscheinungen hervorzurufen vermochte. Es mussten also grössere Mengen Acetylen verwandt und die Dauer des Versuches ausgedehnt werden. Da mir jedoch zunächst eine grössere Glasflasche zum Auffangen grösserer Quantitäten Acetylens nicht zur Verfügung stand, so machte ich zunächst einige Probeversuche, bei denen die verwandte Menge des Acetylens nicht gemessen wurde.

Versuch VI. Eine grosse, starke, verwilderte Katze. Da das Thier sich nicht unter die Glocke bringen liess, so wurde es in die Capelle unseres Laboratoriums gesperrt und nunmehr in diese ungereinigtes Acetylen direct aus dem Entwicklungsgefäss eingeführt. Die Entwicklung wurde so geleitet, dass das Gas in äusserst starkem Strome entwich. Beginn: 11 h. 45 m.

12 h. — Min. Katze sitzt still auf einem Flecke. Wankt hin und her. Leckt sich.

Obwohl das Acetylen fortgesetzt bis Nachm. 6 h. in gleich starkem Strome eingeleitet wurde, blieb der Zustand der Katze unverändert. Das Thier verhielt sich sehr ruhig, war aber sonst durchaus wohl. Dauer: 6 Stunden 15 Minuten.

Da der Gedanke nahe lag, das Gas könnte sich in der ziemlich grossen Capelle zu stark verdünnt haben, um noch eine Wirkung auszuüben, so machte ich am nächsten Tage einen Controlversuch mit Leuchtgas in der Weise, dass einfach die beiden Hähne der Gasleitung in der Capelle geöffnet wurden.

Versuch VII. Die Katze vom vorigen Versuch. Leuchtgas. Beginn: 10 h.

Das Thier wird bald nach Beginn des Versuches dyspnoetisch, lässt Harn und Koth unter sich. Die Dyspnoe wird allmählich immer stärker, das Thier liegt schliesslich mit gesenktem Kopf und ausgestreckten Beinen auf dem Bauche.

1 h. — m. Die Gasleitung wird geschlossen. Trotz der schweren Erkrankung erholt sich das Thier im Laufe des Nachmittags vollständig.

Aus diesen beiden Versuchen geht hervor, dass das Leuchtgas jedenfalls bedeutend giftiger ist wie das Acetylen. Bedenkt man noch, dass das Kohlenoxyd, welches bei der Leuchtgasvergiftung doch als der wesentlichste Bestandtheil angesehen werden muss, nur bis zu circa 8 Proc., zuweilen sogar in noch geringerer Menge im Leuchtgase vorhanden ist, so wird der Unterschied in der Giftigkeit des Acetylens und des reinen Kohlenoxyds ein noch viel bedeutenderer. Freilich konnte bei diesen Versuchen die Menge des zur Verwendung gekommenen Gases nicht bestimmt werden. Doch habe ich mich zu verschiedenen Malen davon überzeugen können, dass der Druck, mit welchem das Acetylen aus dem Entwicklungsgefäss entwich, ein ausserordentlich viel grösserer war wie der, unter welchem das Leuchtgas in der hiesigen Leitung stand, und ich glaube danach annehmen zu dürfen, dass jedenfalls nicht mehr Leuchtgas wie Acetylen pro Stunde eingeleitet wurde.

Um jedoch hierüber zu einem sichereren Urtheil gelangen zu können, wurde in entsprechender Weise ein Controlversuch mit Leuchtgas zu den Versuchen II und V gemacht. Dieselben beiden Katzen,

die in diesen Versuchen benutzt worden waren, wurden wieder unter die Glocke gesetzt, das Gasometer mit Leuchtgas gefüllt und dieses in ungefähr gleichem Strome und gleicher Vermischung mit Luft, wie zuvor das Acetylen, eingeleitet.

Versuch VIII. Die beiden Katzen von Vers. II u. V. Leuchtgas. Beginn: 2 h. 45 m.

3 h. 5 m. Die Thiere werden etwas unruhig, miauen.

3 h. 10 m. Das eine Thier fällt auf die Seite, wälzt sich unter starkem Schreien. Lässt Koth unter sich. Schlägt wild um sich, liegt dann wieder ruhig.

3 h. 13. Das andere Thier fällt ebenfalls um, starke Dyspnoe.

Beide Thiere liegen mit offenem Maule, stark dyspnoisch da. Respiration bei dem einen 128, bei dem anderen 200 in der Minute. Zwischen mehreren sehr oberflächlichen, zuweilen ein tiefer Athemzug.

3 h. 20 m. Das zuerst erkrankte Thier schlägt wiederum wild um sich.

3 h. 30 m. Ende. Leuchtgasverbrauch 8,5 Liter, Luftverbrauch 28,5 Liter = 23 Proc. Gas. Dauer: $^3/_4$ Stunde.

Die Thiere liegen bewusstlos in ihren Fäces und ihrem Harn. Reagiren nicht auf Anklopfen. Athmung sehr schnell und oberflächlich.

Die Thiere werden unter der Glocke gelassen und reine Luft in gleichem Strome wie bisher durchgeleitet.

3 h. 45 m. Die Thiere haben bisher völlig still gelegen. Bewegen sich jetzt wieder. Versuchen aufzustehen, fallen aber sofort unter starkem Geschrei wieder auf die Seite.

4 h. — m. Ende. Luftverbrauch noch 28,5 Liter.

Die Thiere haben sich ziemlich erholt. Aus der Glocke genommen, bewegen sie sich ziemlich ungeschickt, wackeln hin und her. Das zuerst erkrankte Thier schreit stark.

Im Laufe des Nachmittags erholen sich die Thiere vollständig.

Während also in Versuch II und V das Acetylen keine sehr wesentlichen Symptome hervorgerufen hatte, waren hier die Thiere durch das Leuchtgas in einen Zustand versetzt worden, der jeden Augenblick das Eintreten des Exitus erwarten liess. Es fragte sich nun, ob es überhaupt möglich wäre, mit dem Acetylen, wenn man dasselbe in grösserer Menge und während längerer Zeit einwirken liess, Vergiftungserscheinungen oder gar den Exitus zu erzielen. Zu diesem Zwecke wurden die jetzt schon mehrfach gebrauchten Katzen unter die Glocke gesperrt und der eine Schenkel des zuleitenden Rohres direct mit dem Acetylenentwicklungsgefäss in Verbindung gesetzt, während durch den anderen Schenkel in gleicher Weise wie früher reine Luft zugeleitet wurde. In dem Entwicklungsgefäss befanden sich 650 g Calciumcarbid.

Versuch IX. Die beiden Katzen von Versuch II, V u. VIII. Die Thiere haben sich vollkommen erholt. Ungereinigtes Acetylen direct aus dem Entwicklungsgefäss. Beginn: 11 h. 15 m.

11 h. 25 m. Katze 1 schwankt hin und her.

11 h. 30 m. Beide Thiere gähnen. An der Pumpe starker C_2H_2-Geruch.

12 h. 15 m. Luftverbrauch 58 Liter.

12 h. 30 m. Katze 1 erbricht. Katze 2 dyspnoisch. Maul weit aufgerissen. Fällt um, liegt auf dem Rücken. Respiration 60—64 in der Minute. Katze 1 lässt Koth unter sich. Fängt ebenfalls an dyspnoisch zu athmen.

12 h. 40 m. Luftverbrauch seit 12 h. 15 h.: 15,5 Liter. Um nicht den geringsten Zweifel aufkommen zu lassen, dass die zugeleitete Luftmenge genügt, wird der Luftstrom verstärkt. Katze 1 zeigt ausgesprochen starke Dyspnoe. Katze 2: Respiration 42 in der Minute. Tiefe Athemzüge. Abdomineller Typus.

12 h. 45 m. Katze 2 erholt sich etwas, steht auf.

12 m. 55 m. Beide Thiere liegen wieder dyspnoisch da. Reagiren nicht mehr auf Anklopfen.

1 h. — m. Katze 1 noch immer dyspnoisch, Katze 2 ruhiger, Respiration 44 in der Minute.

1 h. 5 m. Katze 2 erbricht ebenfalls. Respiration gleichmässig, 46 in der Minute. Katze 1 athmet stossweise, unregelmässig, Respiration 25 in der Minute.

1 h. 15 m. Katze 1 schnappt nach Luft. Bei jedem Athemzuge bewegt sich der ganze Körper mit. In der Minute nur noch vier schnappende Athemzüge; dazwischen scheinen ganz oberflächliche, kaum bemerkbare zu erfolgen. Katze 2 liegt ruhig da, Respiration 44—46.

1 h. 20 m. Katze 1 liegt apathisch da, ohne zu schnappen, mit ganz oberflächlichen Luftzügen. Katze 2 erbricht wiederum.

1 h. 30 m. Katze 1 todt. Katze 2 wieder dyspnoisch. Resp. 152 in der Minute. Die Dyspnoe wird allmählich stärker. Liegt mit geöffnetem Maul auf dem Rücken.

1 h. 35 m. Katze 2 wälzt sich von einer Seite auf die andere. Respiration 128 in der Minute.

1 h. 45 m. Lässt Koth unter sich. Bald oberflächliche, bald wieder tiefere Athemzüge.

1 h. 50 m. Schnappende Athemzüge unter Anstrengung der ganzen Körpermusculatur.

1 h. 55 m. Respiration 55 in der Minute. Athemzüge nach Schnelligkeit und Tiefe sehr ungleich, meist oberflächlich, dazwischen hin und wieder sehr tiefe.

2 h. — m. Schnappende Athemzüge.

2 h. 10 m. In der Minute nur noch drei schnappende Athemzüge.

2 h. 15 m. Respiration nicht mehr wahrnehmbar.

2 h. 20 m. Ende. Beide Thiere todt. Luftverbrauch seit 12 h. 40 m.: 217,5 Liter. Aus dem Entwicklungsgefäss strömt noch immer Acetylen. Dauer: 3 Stunden 5 Minuten.

Der Luftverbrauch war bei diesem Versuche in der ersten Stunde (11 h. 15 m. bis 12 m. 15 m.) 58 Liter, in den nächsten 25 Min. (— 12 h. 40 m) 15,5 Liter entsprechend einer Geschwindigkeit von 37,2 Liter pro Stunde, endlich in der letzten Stunde und 40 Minuten 217,5 Liter ent-

sprechend 130,5 Liter pro Stunde. Im Ganzen gingen während 3 Stunden 5 Minuten 291 Liter Luft durch den Apparat oder durchschnittlich 94,4 Liter pro Stunde. Eine Anhäufung von Kohlensäure oder ein Mangel an Sauerstoff war mithin unmöglich. Von dem Acetylen waren jedenfalls grosse Mengen eingeströmt.

Die Section der beiden Thiere ergab keinen wesentlichen Befund.

Inzwischen hatte ich eine zweite Flasche erhalten, in der ich circa 10 Liter Gas auffangen konnte. Die beiden Flaschen wurden nun abwechselnd mit der Glocke verbunden, und während die eine Flasche ihren Inhalt in die Glocke entleerte, die andere von Neuem gefüllt. So konnten die Versuche mit beliebig grossen Quantitäten des Gases angestellt und beliebig lange ausgedehnt werden.

Um möglichst gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden zu den folgenden Versuchen 5 kleine circa 3 Wochen alte Katzen, vom selben Wurfe stammend, benutzt. Das Gewicht der Thiere schwankte zwischen 320 und 370 g.

Versuch X. Zwei Katzen. Gereinigtes Acetylen. Beginn: 9 h. 45 m.

10 h. — m. Katze 1 macht die Augen zu und wankt hin und her. Gleich darauf spielt sie aber wieder ganz munter mit der anderen.

10 h. 5 m. Katze 2 unruhig, schreit, richtet sich an den Wänden der Glocke in die Höhe.

10 h. 20 m. Katze 1 hauptsächlich schläfrig. Katze 2 mehr aufgeregt. Schreit.

10 h. 25 m. Katze 2 jetzt auch schläfrig.

10 h. 45 m. Acetylenverbrauch: 8 Liter, Luftverbrauch: 32 Liter = 20 Proc. C_2H_2.

11 h. 15 m. Beide Thiere sitzen mit zusammengekniffenen Augen.

11 h. 30 m. Beide Thiere schlafen. Reagiren nur träge auf Anklopfen.

11 h. 45 m. Acetylenverbrauch: 8,25 Liter, Luftverbrauch: 33,5 Liter = 19,8 Proc. C_2H_2. Die Thiere sind jetzt wieder ziemlich munter. Putzen sich.

12 h. 15 m. Beide Thiere schlafen. Reaction auf Anklopfen erfolgt träge.

12 h. 20 m. Gähnen. Etwas unruhig.

12 h. 45 m. Acetylenverbrauch: 9,25 Liter, Luftverbrauch: 35,5 Liter = 20,7 Proc. C_2H_2.

1 h. — m. Thiere schlafen, reagiren aber noch immer auf Anklopfen.

1 h. 25 m. Katze 1 sehr unruhig. Springt an den Wänden in die Höhe, läuft taumelnd hin und her. Bricht zusammen und bleibt auf dem Bauche liegen. Dyspnoe. Respiration 62 in der Minute.

1 h. 30 m. Katze 2 sitzt schlafend da und schwankt stark hin und her.

1 h. 45 m. Acetylenverbrauch: 13,25 Liter, Luftverbrauch: 36,5 Liter = 26,6 Proc. C_2H_2. Katze 1 liegt noch immer auf dem Bauche und macht jetzt tiefe Athemzüge, Respiration 34—36 in der Minute.

2 h. 10 m. Beide Thiere athmen langsam und tief. Katze 1: Respiration 30 in der Minute. Katze 2 etwas unruhig.

2 h. 25 m. Katze 2 wieder ruhig, athmet ebenfalls tief und langsam.

2 h. 30 m. Katze 1 versucht krampfhaft, sich zu erheben, kommt aber nicht in die Höhe. Respiration jetzt 20 in der Minute.

2 h. 45 m. Acetylenverbrauch: 8,75 Liter, Luftverbrauch: 36,0 Liter = 19,6 Proc. C_2H_2.

2 h. 55 m. Katze 1 liegt mit auseinander gespreizten Extremitäten. Hin und wieder ein tiefer schnappender Athemzug.

3 h. — m. Katze 1 todt. Katze 2: Respiration in der Minute 26. Ruhige, tiefe, gleichmässige Athemzüge. Auf Anklopfen keine Reaction.

3 h. 20 m. Respiration: 20—22 in der Minute.

3 h. 45 m. Acetylenverbrauch: 9 Liter, Luftverbrauch: 36,5 Liter = 19,8 Proc. C_2H_2.

3 h. 55 m. Respiration: 20—22 in der Minute.

4 h. 5 m. Acetylenverbrauch: 7,0 Liter, Luftverbrauch: 11,5 Liter = 37,8 Proc. C_2H_2. Respiration: 24 in der Minute. Thier unruhig, schreit, taumelt hin und her. Ende. Herausgenommen, schreit die Katze laut und anhaltend. Hat starke Krämpfe der Extremitäten. Liegt dann wieder ruhig da. Schreit wiederum. Beim Versuch, sich zu bewegen, fällt sie fortgesetzt auf die Seite, nur mit Mühe gelingt es ihr, sich ein Stückchen vorwärts zu schleichen.

4 h. 40 m. Liegt vollkommen regungslos da. Auf Anfassen keine Reaction. Schreit hin und wieder.

5 h. — m. Todt.

Katze 1 war bis zu ihrem Tode (3 h.) 5 Stunden 15 Minuten in der Glocke gewesen, während der Zeit bis 2 h. 45 m. hatte sie insgesammt erhalten 47,5 Liter Acetylen und 173,5 Liter Luft = 21,5 Proc. C_2H_2.

Katze 2 hatte sich 6 Stunden 20 Minuten unter der Glocke befunden, aus der Glocke herausgenommen, hatte sie noch 55 Minuten gelebt. Während ihres Aufenthalts unter der Glocke waren verbraucht worden: 63,5 Liter Acetylen und 221,5 Liter Luft = 22,3 Proc. C_2H_2.

Die Section ergab keinen wesentlichen Befund. Das Gehirn war ziemlich blutreich, ebenso die Leber; das rechte Herz war stark mit Blut gefüllt, das linke leer. Bei Katze 2 zeigten die hinteren Ränder der Lunge hypostatische Flecke, an einzelnen Stellen fand sich etwas interstitielles Emphysem. Der in der Harnblase gefundene Harn war frei von Eiweiss.

Versuch XI. Zwei Katzen. Ungereinigtes Acetylen. Beginn: 2 h.

2 h. 5 m. Katze 1 sehr unruhig, versucht, aus der Glocke herauszukommen, schreit. Katze 2 ist ruhig.

2 h. 30 m. Katze 2 sitzt mit geschlossenen Augen still da, reagirt aber prompt auf Anklopfen.

3 h. — m. Katze 2 sitzt meistens mit geschlossenen Augen, die sie jedoch auf Anklopfen sofort wieder öffnet. Katze 1 ist noch völlig munter. Acetylenverbrauch: 8,75 Liter, Luftverbrauch: 36,5 Liter = 19,3 Proc. C_2H_2.

3 h. 20 m. Katze 2 schwankt stark hin und her.

3 h. 35 m. Beide Thiere wieder durchaus munter.

3 h. 55 m. Beide Thiere sitzen mit geschlossenen Augen, wanken hin und her, sind aber auf Anklopfen sofort wieder munter.

4 h. — m. Acetylenverbrauch: 8,75 Liter, Luftverbrauch: 38,5 Liter = 18,5 Proc. C_2H_2.

4 h. 20 m. Katze 2 etwas unruhig, dann wieder schläfrig.

4 h. 30 m. Beide Thiere haben die Augen geschlossen. Auf Anklopfen öffnen sie dieselben nur langsam und schlafen dann sofort wieder ein.

4 h. 45 m. Die Thiere sind jetzt wieder ganz munter, putzen und lecken sich.

5 h. — m. Thiere wieder schläfrig. Acetylenverbrauch: 9 Liter, Luftverbrauch: 40,0 Liter = 18,4 Proc. C_2H_2.

5 h. 25 m. Beide Thiere schlafen. Katze 2 reagirt auf Anklopfen nur sehr träge, Katze 1 viel prompter.

6 h. — m. Acetylenverbrauch: 13,5 Liter, Luftverbrauch: 35,0 Liter = 27,8 Proc. C_2H_2. Beide Thiere schlafen. Athmung langsam und ruhig.

6 h. 15 m. Respiration bei Katze 1: 17 in der Minute. Die einzelnen Athemzüge sind sehr tief und ergiebig. Respiration bei Katze 2: 28 in der Minute. Die Athemzüge sind ebenfalls auffallend tief.

6 h. 45 m. Bei Katze 2 erfolgt die Exspiration eigenthümlich stossweise unter Mitbewegung des Kopfes, es macht den Eindruck, als ob das Thier die Luft mit einer gewissen Anstrengung herausstiesse.

7 h. — m. Respiration bei Katze 1: 24 in der Minute, bei Katze 2: 48 in der Minute. Acetylenverbrauch: 9 Liter, Luftverbrauch: 40,0 Liter = 18,4 Proc. C_2H_2.

7 h. 20 m. Respiration bei Katze 1 erfolgt jetzt auch stossweise wie oben. Respiration bei Katze 2: 38 in der Minute.

7 h. 45 m. Katze 1 wankt beim Gehen hin und her.

7 h. 55 m. Beide Thiere schlafen, Katze 1 reagirt noch auf Anklopfen, Katze 2 nicht mehr, selbst nicht bei starkem Geräusch.

8 h. — m. Acetylenverbrauch: 9 Liter, Luftverbrauch: 36,5 Liter = 19,8 Proc. C_2H_2.

8 h. 15 m. Katze 2 sitzt mit geschlossenen Augen, unbeweglich und reactionslos. Respiration 28 in der Minute, tief und regelmässig. Katze 1 ist etwas munterer, schläft aber auch meistens. Doch richtet sie sich zuweilen auf und öffnet die Augen. Reagirt auf Anklopfen, wenn auch nur träge. Die Respiration ist ebenfalls langsam und tief, wegen häufiger Bewegungen aber nicht zu zählen.

8 h. 20 m. Katze 1 reagirt auf Anklopfen ebenfalls nicht mehr. Katze 2 wälzt sich unter Schreien hin und her. Tiefe schnappende Athemzüge.

8 h. 30 m. Katze 1 sinkt zuweilen um, erhebt sich jedoch sofort wieder. Katze 2 liegt auf dem Rücken, schreit. Respiration schnappend.

8 h. 40 m. Katze 1 sitzt zusammengerollt still auf einer Stelle. Respiration 22 in der Minute, tief und regelmässig. Katze 2 liegt ausgestreckt auf der Seite, hin und wieder tiefe, bisweilen schnappende Athemzüge.

8 h. 55 m. Katze 1 wälzt sich unter Schreien hin und her, kommt nicht mehr in die Höhe. Athemzüge schnappend. Katze 2 liegt wie todt.

9 h. — m. Ende. Acetylenverbrauch: 17 Liter, Luftverbrauch: 39 Liter = 30,4 Proc. C_2H_2. Beide Thiere werden aus der Glocke herausgenommen. Katze 1 wälzt sich unter starkem Schreien umher, kommt nicht mehr in die Höhe. Schnappende Athemzüge. Katze 2 macht in langen Zwischenräumen einen schnappenden Athemzug. Beide Thiere sterben nach circa 15 Minuten.

Die Thiere waren 7 Stunden lang der Einwirkung des Acetylens ausgesetzt gewesen; während dieser Zeit hatten sie erhalten 75,0 Liter Acetylen und 265,5 Liter = 22 Proc. C_2H_2.

Die Section ergab dasselbe Resultat, wie beim vorigen Versuch, doch wurde interstitielles Emphysem nicht gefunden.

Versuch XII. Eine Katze. Leuchtgas. Beginn: 8 h. 50 m. Das Thier ist von vornherein sehr unruhig, schreit, macht Versuche, aus der Glocke herauszukommen.

9 h. 15 m. Katze defäcirt. Taumelt und fällt um, erhebt sich mühsam wieder. Dyspnoe. Respiration 116 in der Minute.

9 h. 20 m. Fällt auf die Seite und bleibt liegen. Schnappende Athemzüge. Erhebt sich dann wieder.

9 h. 40 m. Liegt dyspnoisch auf dem Bauche.

9 h. 50 m. Leuchtgasverbrauch: 9,0 Liter, Luftverbrauch: 34,0 Liter = 20,9 Proc. Leuchtgas.

10 h. 25 m. Fällt bei fortgesetzten Bemühungen, sich aufzurichten, immer wieder um. Schreit. Respiration 90 in der Minute.

10 h. 50 m. Leuchtgasverbrauch: 8,25 Liter, Luftverbrauch: 38,5 Liter = 17,6 Proc. Leuchtgas.

11 h. 15 m. Sitzt jetzt still auf einem Fleck. Respiration 68 in der Minute.

11 h. 20 m. Wälzt sich umher und bleibt auf der Seite liegen.

11 h. 50 m. Leuchtgasverbrauch: 9 Liter, Luftverbrauch: 32,5 Liter = 21,7 Proc. Leuchtgas.

11 h. 55 m. Liegt regungslos mit oberflächlichen Athemzügen.

12 h. 30 m. Todt. Leuchtgasverbrauch: 11,0 Liter, Luftverbrauch: 21 Liter = 34,4 Proc. Leuchtgas.

Hier war der Tod nach 3 Stunden 40 Minuten erfolgt, während dieser Zeit waren verbraucht worden Leuchtgas: 37,25 Liter, Luft: 126,0 Liter = 22,8 Proc. Leuchtgas.

Die Section ergab an allen Organen die typische Färbung des CO-Hämoglobins. Sonst war der Befund normal.

Von den Thieren des letzten und vorletzten Versuchs wurde bei der Section Blut aufgefangen und spektroskopisch untersucht.

Das Resultat war dasselbe, wie das der obenerwähnten spectroskopischen Untersuchungen, d. h. das Blut der mit Acetylen vergifteten Thiere verhielt sich vollkommen ebenso wie gewöhnliches Blut und zeigte keine Aehnlichkeit mit dem CO-Blute.

Will man sich nach diesen Beobachtungen ein Gesammtbild über die Wirkung des Acetylens auf den Warmblüter machen, so fällt vor

allen Dingen die lange Dauer der Versuche und die grosse Quantität Acetylen auf, die nöthig war, um deutliche Krankheitserscheinungen resp. den Tod der Versuchsthiere herbeizuführen. Vergleicht man damit die Vergiftung durch Leuchtgas, so ergiebt sich, dass dieses nicht nur schneller und energischer auf die Thiere einwirkte, sondern auch früher wie das Acetylen die Thiere tödtete. In den Versuchen X und XI mit Acetylen war der Tod der Versuchsthiere eingetreten nach 5 Stunden 15 Minuten, 6 Stunden 20 Minuten, 7 Stunden, dagegen in Versuch XII mit Leuchtgas bereits nach 3 Stunden 40 Minuten. Der Verbrauch von Acetylen bis zum Eintritt des Todes betrug 47,5, 63,5, 75,0 Liter, der an Leuchtgas nur 37,25 Liter. Nimmt man für den Gehalt des Leuchtgases an Kohlenoxyd die gewöhnlich als höchste angenommene Ziffer 8,88 Proc., so enthielten diese 37,25 Liter Leuchtgas nur 3,3 Liter CO. Das Acetylen ist demnach ganz bedeutend weniger giftig wie Kohlenoxyd und steht auch noch hinter dem Leuchtgase deutlich an Giftigkeit zurück.

Ein Unterschied in der Wirkung des gereinigten und des ungereinigten Acetylens konnte übrigens nicht bemerkt werden; es scheint danach, als ob die vorhandenen Beimengungen doch in zu geringer Quantität vorhanden sind, als dass sie einen erheblichen Einfluss auszuüben vermöchten.

Als erstes Zeichen der beginnenden Vergiftung zeigte sich regelmässig eine allmählich zunehmende Schläfrigkeit der Versuchsthiere. Während dieselben anfänglich in einer Reihe der Fälle sich wegen des ihnen ungewohnten Aufenthalts unter der Glocke ziemlich unruhig gezeigt hatten, sassen sie nunmehr still und zusammengekauert auf einer Stelle, schlossen die Augen und wankten dabei hin und her. Auffallend war es jedoch, dass diese Benommenheit für verhältnissmässig lange Zeit nur eine sehr geringe Intensität zeigte. Durch ihr eigenes Wanken oder durch irgend welche unbedeutende Geräusche im Zimmer wurden die Thiere aus ihrem Schlafe geweckt, öffneten dann sofort die Augen, spitzten die Ohren und zeigten sich ebenso munter wie bei Anfang des Versuchs. Zuweilen wachten sie auch ohne eine äussere erkennbare Ursache auf. Sie spielten dann mit einander oder putzten und leckten sich und verfolgten besonders die Vorgänge im Zimmer mit grosser Aufmerksamkeit. Erst nach längerer, fortgesetzter Einathmung des Acetylens wurde die Narkose eine etwas tiefere; die Thiere wachten jetzt nicht mehr von selbst auf und reagirten auf Anklopfen nur träge. Einige Thiere zeigten sich in diesem Stadium, wenn man sie so aus dem Schlafe erweckt hatte, etwas aufgeregt und liefen eine Zeit lang unruhig hin und her, richteten

sich an den Wänden der Glocke in die Höhe, miauten u. s. w. Andere wieder schliefen sofort wieder ein. Hieran schloss sich endlich ein Stadium, in welchem die Thiere ziemlich fest schliefen und auch durch starkes Anklopfen nicht mehr erweckt werden konnten. Stets aber war, bis dieser Zustand eintrat, ein mehrstündiger Aufenthalt unter der Glocke nothwendig.

Um diese Zeit, zuweilen jedoch auch schon früher, traten bei einigen Thieren Brechbewegungen auf, die mehr oder weniger grosse Mengen Mageninhalt zu Tage förderten. Manche Thiere zeigten jedoch dieses Symptom überhaupt nicht. Nach dem Erbrechen schliefen die Thiere meist wieder sehr bald ein.

Als weiterer Angriffspunkt für die Wirkung des Acetylens erwies sich schliesslich die Athmung. Diese war längere Zeit hindurch völlig unverändert, dann wurden die Athemzüge in ganz auffallender Weise langsam, tief und regelmässig. Besonders deutlich trat dies hervor, während die Thiere schliefen; sie machten dann in Folge dieser eigenthümlichen Athmung den Eindruck, als ob sie sich in sehr tiefem Schlafe befänden, und man war umsomehr verwundert, wenn sie dann bereits auf ein ganz unbedeutendes Geräusch hin erwachten.

Im weiteren Verlaufe zeigte sich dann aber ziemlich plötzlich eine völlige Veränderung des Bildes. Mit einem Male trat Dyspnoe ein, die Athemzüge folgten schnell und oberflächlich auf einander, die Thiere sprangen in die Höhe, schrien laut und liefen wild unter der Glocke hin und her. Doch stellte sich meist bald wieder Beruhigung und damit wieder das oben gezeichnete Bild ruhigen Schlafes ein. Derartige Anfälle traten nun häufiger auf, die Athemzüge wurden oberflächlich und unregelmässig, die Thiere konnten sich nicht mehr auf den Beinen halten, liessen ihren Koth unter sich, wälzten sich wild von einer Seite auf die andere und lagen schliesslich regungslos, oft in den unbequemsten Stellungen, da. Doch trat auch jetzt noch häufig genug wieder Beruhigung und langsame, regelmässige Athmung ein. Allmählich wurde jedoch der Rhythmus der Athmung unregelmässig, zwischen schnell auf einander folgenden Athemzügen erfolgten tiefe, schnappende, mit Anstrengung der ganzen Körpermusculatur. Die Thiere machten in diesem Stadium durchaus den Eindruck, als ob der Tod jeden Augenblick eintreten könnte; doch dauerte es stets noch ganz unerwartet lange Zeit, bis derselbe endlich erfolgte.

Was nun die Art der Wirkung des Acetylens anlangt, so kann es sich, wie schon oben gesagt, wohl kaum um eine Einwirkung des Acetylens auf den Blutfarbstoff, ähnlich wie bei der Kohlenoxydvergiftung, handeln. Dagegen spricht nicht nur das spektroskopische

Verhalten des Acetylenblutes, sondern auch das ganze Vergiftungs bild, welches bemerkenswerthe Unterschiede gegenüber der Kohlenoxydvergiftung aufweist. Das Acetylen wird vielmehr in den Lungen vom Blute aufgenommen, ohne dasselbe direct zu alteriren, und wirkt nun, im Körper kreisend, auf den Organismus ein. Und zwar scheint das Nervensystem besonders seinem Einflusse zu unterstehen. Darauf weist zunächst die auffallende Schläfrigkeit der Thiere hin, aber auch das Brechen und die Veränderungen in den Athembewegungen dürften auf central wirkende Einflüsse zurückzuführen sein. Charakteristisch für das Acetylen ist die beruhigende, leicht narkotisirende Beeinflussung des Nervensystems; bei längerer Dauer schlägt dieselbe jedoch in die entgegengesetzte Wirkung, in Erregung um, die sich durch Unruhe, Brechbewegungen und dyspnoetische Anfälle zu erkennen giebt. Dauert endlich die Einwirkung des Acetylens noch länger, so erfolgt zunächst leichte Parese der betroffenen Centren, die sich besonders deutlich beim Athmungscentrum durch die unregelmässige Athmung zu erkennen giebt, und schliesslich völlige Lähmung, die dann den Exitus herbeiführt.

Die hier gefundenen Resultate weichen in auffälliger Weise von den Angaben Levin's ab, nach dem bereits bei 1 Vol.-Proc. Acetylen in der Athmungsluft tiefe Narkose der Versuchsthiere eintrat. Bei dem Fehlen jeder Literaturangabe ist man leider nicht im Stande, sich über die Einzelheiten der diesen Angaben zu Grunde liegenden Versuche zu orientiren, so dass man über die Ursache dieser differirenden Ergebnisse im Unklaren bleibt. Es sei hier nur bemerkt, dass bei den Verfahren, wie sie früher zur Herstellung des Acetylens angewandt wurden, leicht Nebenproducte dem Acetylen beigemischt waren; es wäre jedenfalls nicht ausgeschlossen, dass die schweren Vergiftungserscheinungen, über die Levin berichtet, durch eine derartige Verunreinigung hervorgerufen worden wären.

Sehr viel besser stimmen dagegen die Beobachtungen Ogier's und Brociner's mit den meinigen überein. Wenn man bedenkt, mit wie vielen Schwierigkeiten die Gewinnung grösserer Mengen von Acetylen damals verbunden war und dass daher Ogier und Brociner jedenfalls nur geringere Quantitäten Acetylen haben verwenden können, so sieht man leicht ein, dass sie bei ihren Versuchen kaum die Anfangswirkung des Acetylens erreicht haben können. Danach mussten sie denn nothwendiger Weise zu dem Resultate kommen, dass das Acetylen ein ungiftiges Gas sei.[1])

1) Zufällig fand ich in einem Bericht über eine Sitzung des Vereins deutscher Ingenieure (Berliner Bezirksverein) in der Nationalzeitung vom 15. Juni 1895

Ob die giftigen Eigenschaften des Acetylens bei seiner Verwendung in der Technik gefährlich werden können, ist um so mehr fraglich, als das Gas infolge seines ausserordentlich unangenehmen Geruchs so leicht nicht unbemerkt ausströmen kann. Immerhin bleibt aber dabei zu bedenken, dass man sich auch sehr leicht bei längerem Umgehen mit dem Gase so an den Geruch desselben gewöhnt, dass man denselben kaum mehr wahrnimmt. Ich beobachtete das wenigstens sehr deutlich bei meinen Arbeiten mit dem Acetylen. Es wäre daher wohl denkbar, dass Menschen, die dauernd mit dem Acetylen zu thun haben, schliesslich den Geruch des in grösserer Menge ausströmenden Gases nicht mehr bemerkten und bei längerer Zeit fortgesetzter Einathmung Schädigungen ihrer Gesundheit davontrügen. Ich habe freilich an mir selber keine Einwirkung von Seiten des Acetylens bemerkt, obwohl ich mich während der Versuche stets in einer stark nach dem Gase riechenden Atmosphäre befand. Es wäre daher wohl nur bei Wochen und Monate lang fortgesetzter Einathmung eine schädigende Einwirkung des Acetylens denkbar. Dabei würden dann auch neben dem Acetylen die oben erwähnten Verunreinigungen desselben, Schwefel- und Phosphorwasserstoff, eine Rolle spielen können. Bei meinen Versuchen zeigten allerdings diese Bestandtheile des ungereinigten Acetylens keine merkliche Beeinflussung des Krankheitsbildes. Dennoch wäre es nicht unmöglich, dass unter Verhältnissen, wo das Acetylen Wochen und Monate lang eingeathmet würde, auch diese Verunreinigungen einen schädigenden Einfluss ausüben könnten.

---

die kurze Notiz, dass „Dr. Frank und Dr. Weyl den Nachweis erbracht haben, dass Acetylen nicht die ihm zugeschriebene Giftigkeit hat.“ Leider war es mir nicht möglich, eine diesbezügliche Veröffentlichung der beiden Autoren in der Literatur aufzufinden.

XIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

47. Studien über Entgiftungstherapie.

2. Die Wirkung der schwefelsauren und der schwefligsauren Salze sowie anderer Schwefelverbindungen bei Phenolvergiftung.

Von

Cand. med. Siegfried Tauber.

Vor nahe zwanzig Jahren hat E. Baumann[1]) die schwefelsauren Salze als directes chemisches Gegengift bei Phenolvergiftung bezeichnet.

Der von ihm geführte Nachweis, dass das Phenol im Thierkörper in ungiftiges phenolschwefelsaures Salz übergeht, legte diese Auffassung nahe. Einen weiteren Beweis für dieselbe fand Baumann in Thierversuchen, von denen einer näher beschrieben ist.

Darnach wurde ein junger Hund an zwei Tagen mit Phenol eingepinselt und erhielt am zweiten Tage 3 g wasserfreies schwefelsaures Natron mit dem Futter. Der nach der Phenolbepinselung gelassene Harn enthielt viel gepaarte neben wenig gewöhnlicher Schwefelsäure. Am dritten Tage wurde die Einpinselung wiederholt, während die Darreichung von Natriumsulfat unterblieb. Das Thier verendete. Der Harn von diesem Tage enthielt keine Spur von schwefelsaurem Salz. Ein ähnliches Ergebniss hatte ein zweiter Versuch.

Antidotarische Versuche in strengerem Sinne scheinen später nur Cerna und Cafrawy ausgeführt zu haben. Cerna[2]) glaubte, bei Hunden und Kaninchen in einigen Fällen nach Einbringung tödtlicher Phenolmengen unter die Haut oder in den Mastdarm mit schwefelsaurem Natron Heilung erzielt zu haben. Die Zuverlässigkeit dieser Angaben wird sehr in Frage gestellt durch den Umstand, dass die

1) Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. XIII. S. 300. (1876.)

2) Philadelphia med. Times 1879. p. 592. Jahresbericht d. Pharmacie 1879. S. 256.

von Cerna zu Grunde gelegte letale Dosis mit allen sonstigen Ermittelungen im Widerspruche steht.

Cafrawy [1]) gelangte auf Grund von einigen an Hund und Meerschweinchen ausgeführten antidotarischen Versuchen zu dem Ergebniss, dass Thiere, welche erst Phenol und bald darauf Sulfat per os beigebracht erhielten, am Leben blieben, während Thiere, welche unter gleichen Verhältnissen blos Phenol erhalten hatten, zu Grunde gingen. Eine Aenderung in der Intensität der Vergiftungssymptome beobachtete Cafrawy nicht, nur fand er, dass bei den mit dem Gegenmittel behandelten Thieren die später eintretenden Verdauungsstörungen geringer waren.

Schon der letztere Umstand lehrt, ebenso wie die Durchsicht der Versuchsprotokolle, dass Cafrawy auf den Eintritt des Todes unter typischen Phenolsymptomen gar kein Gewicht gelegt hat. Es findet sich in der That unter seinen Versuchen kaum einer, bei dem sich behaupten liesse, dass der eingetretene Tod das Endglied einer acuten Vergiftung war. Zumeist gingen seine nicht mit Sulfat behandelten Phenolthiere erst relativ spät, nach Tagen oder gar nach Wochen zu Grunde, nachdem die acuten Vergiftungssymptome, die höchstens 3 Stunden währten, längst geschwunden waren.

Seine Versuche sind daher zur Beurtheilung einer rasch entgiftenden Wirkung des Sulfats gar nicht heranzuziehen. Aber auch die Annahme, dass das angewendete Sulfat überhaupt eine antidotarische Wirkung entfaltet hat, muss billiger Weise bezweifelt werden, da es an der Feststellung der sicher letalen Dosis fehlt.

Wenn z. B. in einem Fall ein Hund auf eine Dosis von 0,4 g Phenol pro *Kilo* und darauffolgende Application von Sulfat am Leben bleibt (Versuch 1), kann dies wohl nicht als ein Beweis für die entgiftende Wirkung des Sulfats gelten, wenn man bedenkt, dass in einem anderen Versuch (IX) ein Thier bei der gleichen Dosis — ohne alle Behandlung wiederholt durchkommt. Ferner fehlt eine genauere Angabe über die Concentration der den Thieren beigebrachten Phenollösung. Die starken Verdauungsstörungen, die Cafrawy bei seinen Versuchsthieren beobachtet hat, machen es wahrscheinlich, dass in seinen Versuchen eine Verätzung des Darmtracts nicht ausgeschlossen war.

Da weiter die an Meerschweinchen ausgeführten spärlichen Versuche wegen ungenügender Daten überhaupt kein Urtheil zulassen, so muss man Cafrawy's Versuchen jedwede Beweiskraft absprechen.

Die am Krankenbette gesammelten Erfahrungen lassen trotz recht

---

2) Thèse. Paris 1881. Etude éxpérimentale sur l'antagonisme du phénol et du sulfate de soude.

reicher Casuistik ein abschliessendes Urtheil über die antidotarische Wirksamkeit des Natriumsulfats nicht gewinnen.

E. Sonnenburg[1]), welcher das Mittel in die Praxis einführte, fand darin „ein gutes Hülfsmittel", die drohenden Intoxicationserscheinungen schnell zu beseitigen. Spätere Autoren haben es mit wechselndem Glück versucht und Husemann[2]) kommt in jüngster Zeit auf Grund der vorliegenden Casuistik zu dem wenig günstigen Urtheil, dass die Erfahrungen am Menschen keine Gewähr für einen reellen Nutzen dieser Behandlungsweise geben.

Der Widerspruch, der in diesen Angaben zu liegen scheint, findet eine naturgemässe Erklärung darin, dass in den beim Menschen beobachteten Vergiftungen vielfach gar nicht bekannt war, ob die einverleibte Phenolmenge die letale Grenze überschritt, dass ferner neben Darreichung von Natriumsulfat vielfach andere Gegenmaassregeln, z. B. Magenausspülung, in Verwendung kamen, so dass bei günstigem Ausgang ganz zweifelhaft blieb, ob derselbe dem Antidot oder aber der Kleinheit der einverleibten Giftmenge oder irgend einem anderen Umstande zuzuschreiben sei.

Bei der Ausführung der mitzutheilenden antidotarischen Versuche wurde der Gedanke festgehalten, dass die Bildung der Phenolschwefelsäure im Thierkörper möglicher Weise nicht der gewöhnlichen Annahme entsprechend durch Zusammentreten von Phenol und vorgebildetem schwefelsaurem Salz unter Wasseraustritt zu Stande kommt, sondern durch eine bei der Oxydation des Schwefels der Eiweisskörper entstehende niedrigere Oxydationsstufe des Schwefels vermittelt wird. In dieser Vorstellung wurde ich wesentlich bestärkt, als meine Versuche die Unwirksamkeit der Sulfate ausser Zweifel stellten.

Ich habe mich dann bemüht, durch Einführung verschiedener Oxydationsstufen des Schwefels und organischer Schwefelverbindungen bei phenolvergifteten Thieren eine zur Entgiftung geeignete Vorstufe der Schwefelsäure aufzufinden, in welchem Falle ein positives Resultat nicht nur wegen eines zu erwartenden therapeutischen Nutzens interessant schien, sondern auch Aufklärung über den im Thierkörper stattfindenden synthetischen Vorgang versprach. Diesem Gedankengang entsprechend habe ich von der Darreichung von Gegenmitteln, welche bei Vergiftung per os ein Unschädlichmachen des Phenols noch vor seiner Resorption bezwecken, abgesehen. Die Application

1) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. IX. S. 356.

2) Handbuch der spec. Therapie innerer Krankheiten. Bd. II. S. 216.

des Antidots erfolgte, wo nicht ausdrücklich anders bemerkt ist, stets nach Beibringung des Giftes.

I. Versuche mit subcutaner Beibringung des Phenols.

Die Beurtheilung der antidotarischen Wirkung eines Stoffes setzt die genaueste Kenntniss der absolut letalen Giftmenge voraus.

Für die subcutane Application reinen Phenols (Phenolum absolutum) in 4proc. wässriger Lösung ermittelte ich aus zahlreichen Versuchen 0,55 g pro Kilo Kaninchen als sicher tödtliche Dosis, während 0,5 pro Kilo, obgleich in der Regel tödtlich, noch keine völlige Sicherheit für das letale Ende bieten. Das äussere Aussehen des Carbolpräparates bietet für die Reinheit, namentlich für die Abwesenheit giftiger homologer Verbindungen keine Gewähr. In hier nicht weiter berührten Versuchen mit einem sehr schönen Acidum carbolicum crystallisatum purissimum habe ich schon bei 0,3 g pro Kilo Tod eintreten sehen. In diesem Moment mag auch die geringe Uebereinstimmung älterer Angaben über die schlechtweg tödtliche Dosis ihre Erklärung finden.

Kaninchen, die 0,3 g und 0,35 g reines Phenol pro Kilo erhalten hatten, blieben am Leben.

Von zwei Kaninchen, die 0,4 g pro Kilo erhalten hatten, verendete eines.

Von 5 Kaninchen im Gewichte von 1020—1500 g, welche 0,5 g pro Kilo beigebracht wurde, verendeten vier in der Zeit von 2—2½ Stunden.

6 Kaninchen im Gewicht von 1300—1600 g, welchen 0,55 g pro Kilo erhielten, gingen innerhalb 50 Minuten bis 2 Stunden zu Grunde.

Bei 2 Kaninchen, die 0,6 g pro Kilo erhalten hatten, trat der Tod unter Zurücktreten der Krämpfe und Vorwiegen der Lähmungssymptome in 10 Minuten ein.

Die hier ermittelte absolut letale Dosis von 0,55 g pro Kilo wurde bei der Beurtheilung der antidotarischen Wirkung zur Richtschnur genommen. Dabei wurde überdies das Gewicht der Versuchsthiere in allen entscheidenden Versuchen zu 1000—1800 g gewählt, um den aus verschiedener Grösse der Thiere sich etwa ergebenden Abweichungen vorzubeugen.

Die gefundene letale Dosis steht mit der von Duplay und Cazin[1]) ermittelten, nämlich 0,514 pro Kilo Kaninchen, in gutem Einklang.

Natriumsulfat ($NaO.SO_2.ONa$).

Dasselbe zeigte weder bei intravenöser, noch subcutaner Appli-

1) Compt. rend. de l'acad. des sciences. CXII. p. 627. (1891.)

cation, noch auch wenn es vor der Vergiftung gereicht wurde, einen Einfluss auf den Verlauf der Vergiftung, wie aus nachstehender Tabelle ersichtlich ist.

Vers.-Nr.	Gewicht d. Thieres	Phenol pro Kilo	Natriumsulfat		Applicationsart	Ergebniss
			g	in ccm Wasser		
1	1070	0,55	7,50	50	25 ccm intravenös, dann 25 ccm subcutan.	Tod nach 1 Stunde.
2	1100	0,55	7,50	50	Intravenös.	Tod nach 1/4 Stunde.
3	950	0,52	8,50	50	10 Minuten vor der Vergiftung in den Magen.	Tod nach 1 Stunde.

Dass bei Phenolvergiftung der Frösche Natriumsulfat keine ausgesprochene antidotarische Wirkung äusserte, ist bereits von Christiani[1]) unter Baumann's Leitung gefunden worden.

Natriumäthylsulfat ($C_2H_5O-SO_2-ONa$) erwies sich als ebenso wirkungslos.

Versuch. Ein Kaninchen von 1600 g Gewicht erhält 0,55 g Phenol pro Kilo in 4proc. Lösung subcutan. Dann allmählich 6 g des Salzes in 50 ccm Wasser gelöst intravenös. Tod nach 3/4 Stunden.

Natriumpyrosulfat ($NaO.SO_2.O.SO_2.ONa$).

Baumann[2]) hat phenolschwefelsaures Kali durch Eintragen von gepulvertem Kaliumpyrosulfat in eine Mischung von 100 Theilen Phenol, 60 Theilen Kaliumhydroxyd und 80 Gewichtstheilen Wasser und 8—10stündiger Digestion bei 60—70° erhalten. Es lag daher der Gedanke nahe, dass sich im Organismus bei gleichzeitiger Zufuhr von Phenol und pyroschwefelsaurem Salz die Synthese der gepaarten Säure in grösserem Umfange vollziehen könnte. Um die Umwandlung des pyroschwefelsauren Salzes in wässriger Lösung zu saurem Sulfat möglichst einzuschränken, wurde das gepulverte Salz unmittelbar vor der Injection in Wasser eingetragen, die Lösung sofort neutralisirt und sofort injicirt.

Das Ergebniss des Versuches war ein negatives.

Versuch. Bei einem Thiere, das 0,55 g Phenol pro Kilo subcutan und dann 1 g Pyrosulfat in 15 ccm Wasser gelöst durch die Vene erhalten hatte, trat der Tod in 30 Minuten ein.

Natriumdithionat ($NaO.SO_2.SO_2.ONa$).

Dasselbe wurde nach bekannter Vorschrift durch Einleiten von Schwefeldioxyd in eine Suspension von Braunstein in Wasser, Fällung mit Baryt und Umsetzung des erhaltenen krystallisirten Barytsalzes

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. II. S. 286.

2) Chem. Berichte. XI. S. 1907.

mit der berechneten Menge Natriumsulfat dargestellt. Das erhaltene, schön krystallisirte Salz zeigte alle Eigenschaften des Dithionats, erwies sich aber sowohl bei subcutaner und intravenöser, als auch bei innerer Darreichung dem Phenol gegenüber ohnmächtig.

Versuch 1. 1620 g schweres Kaninchen erhielt 0,55 g Phenol pro Kilo subcutan, dann intravenös 2 g des Dithionats, gelöst in 30 ccm Wasser. Tod in 3 Stunden.

Versuch 2. 1520 g schweres Kaninchen erhielt 0,55 g Phenol pro Kilo, nachdem es 20 Minuten vorher 10 g Natriumdithionat gelöst in 30 ccm Wasser per os erhalten hatte. Tod nach 2 Stunden.

Natriumsulfit (NaO.SO.ONa).

Da schwefligsaure Salze an sich nicht unerheblich giftig sind, kann sich die Verabreichung derselben als Antidot nur innerhalb bestimmter Grenzen halten. Pfeiffer [1]) fand die letale Dosis für das wasserfreie neutrale Salz bei subcutaner Darreichung zu 0,6, bei intravenöser zu 0,2 g pro Kilo Kaninchen. Wurde jedoch eine nicht zu concentrirte Lösung durch die Vene nach und nach einfliessen gelassen, so ertrugen die Thiere viel grössere Mengen, weil das Sulfit grösstentheils rasch in das unschädliche Sulfat übergeht. [2])

Nachstehend eine tabellarische Zusammenstellung meiner Versuche.

Vers.-Nr.	Gewicht d. Thieres	Phenol pro Kilo	Natriumsulfit		Applicationsart	Ergebniss
			g	in ccm Wasser		
1	1400	**0,55**	0,6	10	Intravenös.	**Erholung** nach 1½ Std.
2	1450	**0,55**	0,6	10	=	= = = =
3	1130	**0,55**	0,6	10	=	= = = =
4	1300	**0,55 + 0,05**	1,0	25	Intravenös, und zwar der grössere Theil nach Darreichung von 0,55, der Rest nach Einbringung von 0,05 g.	= = = =
5	1650	0,6	0,6	30	Intravenös.	Tod nach 15 Min.
6	1300	0,65	0,6	10	=	= = 3 Std.
7	1170	0,65	1,16	30	=	= = 8 Min.
8	1500	0,65	1,5	40	=	= = 15 =
9	1620	0,65	2,5	30	per os 2½ Stunden vor der Vergiftung.	= = 3 Std.

Die durch fetten Druck hervorgehobenen Ergebnisse dieser Versuche zeigen, dass Kaninchen, welche die absolut letale Dosis von 0,55 Phenol subcutan erhalten hatten, durch nachträgliche Einflössung

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. S. 272 u. 274.

2) Ebenda. Bd. XXVII. S. 287.

von Sulfit in die Vene mit Sicherheit gerettet wurden. Der Verlauf der Vergiftung war überdies ein auffallend milder. Die Reflexe kehrten frühzeitig wieder, die Krämpfe und die Betäubung liessen rasch nach. Die Erholung war nach 1½ Stunden andauernd und vollständig. Es kam zu reichlicher Abscheidung von Harn (die sonst bei schwerer Vergiftung ganz, und zwar selbst bei Zufuhr reichlicher Flüssigkeitsmengen, zu fehlen pflegt. Der Harn enthielt kein Eiweiss oder nur in Spuren.

Bei der etwas grösseren Dosis von 0,6 g Phenol konnte jedoch nur ein Thier durchgebracht werden und auch dieses nur bei modificirter Darreichung des Phenols, insofern hier nach Beibringung der letalen Menge (0,55) sofort mit der Zufuhr des Antidots begonnen, dann erst der Rest beigebracht wurde.

Im Ganzen machte der Verlauf der Erscheinungen in den mit Glück entgifteten Fällen den Eindruck, wie bei einer Vergiftung mit circa 0,45 g pro Kilo. Etwa 0,05—0,1 g von den beigebrachten 0,55 mussten durch das Natriumsulfit unwirksam geworden sein, um den Verlauf so günstig zu gestalten.

Dass es bei Dosen von 0,65 nicht mehr gelang, den Tod abzuwenden, ist so ohne Weiteres verständlich. Doch kommt hinzu, dass, je grösser die genommene Dosis war, desto länger auch die subcutane Beibringung derselben währte und dass in diesen Fällen zu dem Zeitpunkte, wo zur intravenösen Injection des Sulfits geschritten wurde, die Vergiftungserscheinungen bereits sehr schwere, möglicher Weise irreparable waren.

Bei dem Versuche, durch möglichst rasche Infusion grosser Sulfitmengen dem rapiden Verlaufe der Vergiftung zu begegnen (Versuch 7 u. 8), wurde kein Erfolg erzielt. Der Tod trat in ebenso kurzer Zeit ein, wie bei Darreichung von Phenol allein.

Natriumaldehydsulfit (oxyäthansulfosaures Natrium)
($C_2H_4OH.SO_2.ONa$).

Um die Giftwirkung der Sulfite zu vermeiden, empfahl es sich, organische, ungiftige Derivate der schwefligen Säure zu verwenden, von denen anzunehmen war, dass sie im Thierkörper rasch unter Abspaltung des Schwefligsäurerestes zerfallen.

Verwendet wurde die am besten zugängliche Acetaldehydverbindung, welche nach einem von Prof. Hofmeister herrührenden Vorschlag[1]) bereitet wurde. In eine concentrirte Lösung von Natriumpyrosulfit wurde die berechnete Menge Acetaldehyd eingetragen, worauf sich in der Kälte reichlich reines, schön krystallisirtes oxyäthansulfosaures Natrium abschied.

1) Vgl. Pohl, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 293.

Die Lösung der von der Mutterlauge völlig befreiten Krystalle erwies sich bei Kaninchen als viel weniger toxisch denn das Natriumsulfit.

Das Ergebniss der betreffenden Versuche ist folgendes:

Vers.-Nr.	Gewicht d. Thieres	Phenol pro Kilo	Antidot		Application	Ergebniss
			g	in ccm Wasser		
1	1220	**0,55**	1	30	Intravenös	**Erholung** nach 2 Std.
2	1330	0,6	4	40	=	Bedeutende Besserg. nach $3^1/_2$ Std., nach 4 Std. plötzlicher Tod.
3	1700	0,6	5	40	=	Tod nach 4 Stunden.
4	1800	0,66	2	30	=	Tod nach 3 Stunden.

Darnach ist das Natriumaldehydsulfit in seiner entgiftenden Wirkung dem Natriumsulfit auch bei Anwendung grosser Dosen nicht überlegen; im Ganzen äussert sich auch der Einfluss auf die Vergiftungssymptome merklich langsamer. In obigem Versuche Nr. 1 wurde an die Infusion des Salzes bei Beginn der Zuckungen geschritten, die Reflexe schwanden trotzdem völlig und kehrten erst nach einer Stunde andeutungsweise, nach $1^1/_2$ Stunden deutlich wieder. Die Zuckungen hörten erst nach 2 Stunden auf; völlige Erholung erfolgte nach $2^1/_4$ Stunden.

Dem gegenüber fällt die nachhaltige Wirkung des Salzes auf. Bei Dosen von 0,6 pro Kilo, wo sonst der Tod in circa 10 Minuten einzutreten pflegt, blieb das Leben 3—4 Stunden erhalten. Dieses Verhalten wird verständlich, wenn man sich vorstellt, dass die Aldehydverbindung im Thierkörper nicht sofort der ganzen Menge nach gespalten, darum aber auch nicht so rasch wie das Sulfit zu Sulfat oxydirt wird. Es wird demgemäss in seiner antidotarischen Wirkung für die erste Zeit der Vergiftung dem Sulfit nachstehen, es jedoch für spätere Stadien übertreffen.

Von diesem Gedanken ausgehend, wurde versucht durch Combination beider Gegenmittel einen noch ausgesprocheneren Erfolg zu erzielen, eine Hoffnung, die sich jedoch in zwei dahin gerichteten Versuchen nicht verwirklichte. Nach einer Dosis von 0,6 g Phenol pro Kilo trat trotz sofortiger intravenöser Einbringung beider Salze der Tod in etwa 10 Minuten ein.

Natriumpyrosulfit ($NaSO_2 . O . SO_2Na$).

Die naheliegende Vorstellung, dass diese Verbindung im Thierkörper rasch zu 2 Molecülen sauren Sulfits gespalten und in statu nascendi Phenol binden werde, schien sich bei den einschlägigen Versuchen insofern zu verwirklichen, als die intravenöse Einflössung

des neutralisirten Salzes die typischen Phenolerscheinungen rasch zum Schwinden brachte. Allein die eingetretene Pause, die ein- oder das andere Mal deutlich den Charakter einer Erholung trug, machte bald anderen Vergiftungssymptomen Platz, die dann rasch zum Tode führten.

Intravenös tödteten 0,1—0,5 Grm. in 4—10 Minuten. Bei subcutaner Injection wurde das Vergiftungsbild nach einer etwa 30 Minuten dauernden Periode scheinbaren Wohlbefindens durch ganz plötzlich hereinbrechende centrale Lähmung eingeleitet, es folgten 2—3 sehr heftige tetanische Krampfstösse und unter bedeutender Pupillenerweiterung und Exophthalmus trat Athemstillstand ein.

Es gelang nicht für die Anwendung dieses Mittels eine Form zu finden, durch welche die antidotarische Wirkung erreicht, die toxische vermieden worden wäre.

Natriumthiosulfat ($NaO . SO_2 . SNa$).

Dieses Salz erwies sich als antidotarisch unwirksam.

Versuch. 1700 g schweres Kaninchen erhält die absolut letale Dosis von 0,55 g Phenol pro Kilo, dann allmählich 5 g des Salzes in 60 ccm Wasser intravenös. Tod nach 1 Stunde.

Taurin (Amidoisathionsäure) ($CH_2 (NH_2) . CH_2 . SO_2 . OH$).

Die chemische Natur und das physiologische Vorkommen dieser Substanz im Thierkörper rechtfertigten einen Versuch über ihre antidotarische Wirkung. Das Ergebniss war negativ.

Versuch. 1550 g schweres Kaninchen erhält die absolut letale Phenoldosis, 0,55 g pro Kilo, dann 2 g Taurin in 2,5 ccm Wasser allmählich intravenös. Tod nach 2 Stunden.

Gelegentliche Beobachtungen, welche darauf hinzuweisen schienen, dass auf Grünfutter gesetzte Thiere gegen Phenol widerstandsfähiger sind, als mit Hafer gefütterte, gaben Veranlassung eine Anzahl von Thieren absichtlich durch eine Woche nur mit Kraut zu nähren oder ihnen wässrigen, eingeengten, sehr schwefelreichen Krautextract oder, wegen seines Gehaltes an Sinigrin, einen Auszug aus gekochtem Senfsamenmehl innerlich beizubringen, in der Erwartung, so die Thiere gegen nachträgliche Phenoldarreichung minder empfänglich zu machen. Doch gingen sämmtliche Thiere bei einer Dosis von 0,55 Grm. Phenol zu Grunde.

Nebenher mag noch ein Versuch mit Zuckerkalk erwähnt sein, welcher zeigte, dass dieses nach Husemann[1]) als internes Antidot bei Kaninchen sehr wirksame Mittel, der subcutanen Application des Phenols gegenüber gänzlich ohnmächtig bleibt.

1) Deutsche Klinik 1871. S. 358.

Versuch. Ein 1150 g schweres Kaninchen erhielt 35 ccm des nach Husemann's Angaben dargestellten Zuckerkalkes per os. Eine Stunde darauf 0,65 g Phenol subcutan. Der Tod trat in 13 Minuten ein.

II. Versuche mit innerer Darreichung des Phenols.

Die absolut tödtliche Dosis des Phenols bei innerer Application war, vermuthlich wegen der ungleichen Füllung des Magens, minder leicht festzustellen als bei subcutaner Einbringung. Es wurde zuerst auch 4 proc. Phenollösung, später aber, als sich gezeigt hatte, dass sie zu Verätzungen Veranlassung geben kann, eine 1—2 proc. Lösung benützt.

Die Ergebnisse führten in meinen Fällen dazu, die sicher tödtliche Dosis zu 0,8 g pro Kilo Kaninchen anzunehmen.

Von 7 Thieren die 0,6 g Phenol pro Kilo erhalten hatten, und zwar 6 in 2proc., eines in 4proc. Lösung, gingen 2 binnen kurzer Zeit zu Grunde; darunter das Thier, das die 4proc. Lösung erhalten hatte.

Von 7 Thieren die 0,65 g pro Kilo erhalten hatten, und zwar 6 in 1proc., eines in 4proc. Lösung, gingen 2 zu Grunde; jenes, das die 4proc. Lösung erhalten hatte, blieb am Leben.

Von 7 Thieren, denen 0,7 g pro Kilo in 1proc. Lösung beigebracht worden war, gingen 4 nach 3—4 Stunden zu Grunde.

Von 8 Thieren, die 0,75 g pro Kilo erhalten hatten, und zwar 7 in 1proc., eines in 4proc. Lösung gingen 4 in 2 Stunden zu Grunde; darunter das Thier, dem die 4proc. Lösung beigebracht worden war.

Thiere, welchen 0,8 g per os applicirt worden war, gingen sämmtlich, und zwar meist in kürzester Zeit, in 5—10 Minuten zu Grunde.

Meine Angaben gelten, strenggenommen, nur für Thiere von mehr als ein Kilo Gewicht. Kleinere Thiere scheinen weniger empfänglich zu sein, wenigstens überlebten 4 Thiere von 700—800 g Gewicht eine Dosis von 0,75 g Phenol pro Kilo in 4proc. Lösung.

Husemann und Ummethun[1]) geben die schlechtweg letale Dosis zu 0,35—0,4 g pro Kilo bei innerer Darreichung, also sehr merklich geringer an.

Bei der Wiedergabe der Entgiftungsversuche kann ich mich umso kürzer fassen, als das Ergebniss übereinstimmender Weise ein durchaus ungünstiges war.

Vers.-Nr.	Antidot	Gewicht d. Thieres	Phenol pro Kilo	Antidot		Applicationsart	Ergebniss
				g	in ccm Wasser		
1	Natrium-pyrosulfat	1250	0,75	1	10	Subcutan.	Erholung n. 1¼ Std.
2	Natrium-pyrosulfat	1250	0,8	2,48	25	Subcutan alle ½ Std. 4 ccm.	Tod nach 3 Stunden.

1) Deutsche Klinik 1870. S. 308.

Vers.-Nr.	Antidot	Gewicht d. Thieres	Phenol pro Kilo	Antidot		Applicationsart	Ergebniss
				g	in ccm Wasser		
3	Natrium-pyrosulfat	1530	0,8	3	15	Subcutan alle 1/2 Std. 4 ccm.	Tod nach 1 Stunde.
4	Natrium-sulfit	1350	0,75	2	20	Subcutan alle 1/2 Std. 4 ccm.	Tod nach 4 Stunden.
5	Natrium-sulfit	1120	0,75	1,2	14	Subcutan.	Erholung nach 1 1/2 Stunden.
6	Natrium-sulfit	1460	0,8	2,4	16	Subcutan.	Tod nach 3 Stunden.
7	Natrium-sulfit	1380	0,8	1,2	20	Intravenös.	Tod nach 3 Stunden.
8	Natrium-sulfit	1430	0,8	2	20	Subcutan wie 4.	Tod nach 3 Stunden.
9	Natrium-sulfit	1260	0,8	2 1/2	25	Subcutan wie 4.	Tod nach 1/2 Stunde.
10	Natrium-sulfit	1800	0,8	3,9	31	per os hinterdrein.	Tod nach 2 Stunden.
11	Aldehyd-sulfit	1520	0,8	5	30	per os.	Tod nach 3 Stunden.
12	Natrium-pyrosulfit	750	0,75	0,5	5	Subcutan.	Tod in 11 Minuten
13	Natrium-pyrosulfit	770	0,75	0,2	2	Subcutan.	Erholung.
14	Natrium-pyrosulfit	770	0,75	0,4	8	Subcutan.	Tod nach 1/2 Stunde.
15	Natrium-pyrosulfit	1150	0,75	3	25	In 2 Portionen subcutan.	Tod in 20 Minuten.
16	Natrium-pyrosulfit	1500	0,8	0,07	2	Intravenös.	Tod in 4 Minuten.
17	Natrium-pyrosulfit	1250	0,8	0,12	5	Intravenös.	Tod in 14 Minuten.

Wie man sieht, konnte in keinem Falle die absolut tödtliche Dosis von 0,8 g pro Kilo ihrer letalen Wirkung beraubt werden. Aber auch bei der niedrigeren Phenolmenge von 0,75 g ist das Verhältniss von Fällen mit Erholung und Tod nicht günstiger, als bei Ausschluss jedes Gegengiftes.

III. Zusammenfassende Bemerkungen.

Aus den mitgetheilten Versuchen ist zu ersehen, dass das schwefligsaure Natron und seine Acetaldehydverbindung bei intravenöser Application eine unzweifelhafte Entgiftungswirkung auf subcutan beigebrachtes Phenol ausüben, andere Schwefelverbindungen hingegen, Sulfat, Pyrosulfat, Aethylsulfat, Dithionat, Pyrosulfat, Thiosulfat und Taurin, nicht. Hieraus geht zunächst hervor, dass die so naheliegende und anscheinend wohlbegründete Vorstellung von der Betheiligung des vorgebildeten Sulfats an der Bildung der Phenolschwefelsäure in dem antagonistischen Verhalten von Phenol und Sulfat keine Stütze findet. Die klinische Erfahrung, welche dem Sulfat einen erheblichen,

antidotarischen Werth nicht zuzuerkennen vermochte, behält damit einer theoretisch naheliegenden Annahme gegenüber Recht. Hingegen wird durch den Nachweis einer sicheren, wenn auch nicht weitreichenden Gegenwirkung der schwefligsauren Salze die Vorstellung nahegelegt, dass sie jene oxydative Vorstufe der Schwefelsäure darstellen, welche an der Bildung der gepaarten Schwefelsäure directen Antheil haben.

Durch mannigfache Versuche ist seit Höppener[1]) bekannt, dass die Sulfite beim Durchgang durch den Körper zum weitaus grössten Theile zu Sulfaten oxydirt werden. Pfeiffer[2]) fand nach subcutaner Injection von Sulfit 65 Proc. im Harn als Sulfat wieder. Von der 4. Stunde ab war so gut wie alles Sulfit oxydirt.

Der Vorgang, durch welchen die Vereinigung von Phenol mit Sulfit zu phenolschwefelsaurem Salz erfolgt, lässt sich darnach in nachstehender Weise ausdrücken:

$$C_6H_5OH + HSO_3Na + O = C_6H_5OSO_3Na + H_2O.$$

Es wäre dieser Vorgang den durch Oxydation vermittelten Synthesen beizuzählen, wie sie nach Ehrlich's[3]) Beobachtung über Bildung von Indophenol aus α-Naphthol und Paraphenylendiamin auch im Thierkörper vorkommen und jüngster Zeit von Röhmann und Spitzer[4]) zum Gegenstand einer besonderen Studie gemacht worden sind.

Die Fähigkeit der Sulfite zu einer solchen Synthese geht überdies aus der Thatsache hervor, dass sie bei langsamer Oxydation durch einen ganz analogen Vorgang in Dithionat übergehen.[5])

$$2NaSO_3H + O = (NaSO_3)_2 + H_2O.$$

Die Wahrscheinlichkeit dieser Erklärung würde sehr gewinnen, wenn es gelänge, ausserhalb des Körpers aus einer Phenol und Sulfit enhaltenden Lösung, sei es durch das oxydative Ferment der Gewebe, sei es durch die gewöhnlich benutzten chemischen Oxydationsmittel, Phenolschwefelsäure zu erhalten. Dies ist mir jedoch trotz mannigfacher Versuchsabänderung bisher nicht gelungen. Die entwickelte Vorstellung kann daher vorläufig nur den Werth eines Erklärungsversuches beanspruchen.

Aus meinen Versuchen gehen weiter zwei Momente hervor, die eine Erörterung erheischen. Einmal die beschränkte antidotarische Wirkung der schwefligsauren Verbindungen bei subcutaner Application des Phenols, sodann das Fehlen einer lebensrettenden Wirkung bei innerlicher Phenolverabreichung.

Im Hinblick auf den ersten Punkt sei erinnert, dass es gelang

1) Dissert. Dorpat. 1863.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. S. 285.

3) Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. S. 92.

4) Pflüger's Achiv. Bd. LX. S. 303. Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. XXVIII. S. 567.

5) Gmelin-Kraut, Handb. d. anorg. Chemie. Bd. I. 2. Abth. S. 189.

durch rechtzeitige nachträgliche Sulfitbeibringung etwa 0,05—0,1 g Phenol pro Kilo Thier unwirksam zu machen, d. h. die absolut letale Dosis um etwa ebensoviel hinaufzusetzen. Das bedeutet eine Entgiftung von nur 10—20 Proc. der beigebrachten Giftmenge, während es bei Entgiftung der Blausäure durch Thiosulfat gelang, selbst das Vierfache der letalen Giftmenge unschädlich zu machen.[1])

Die Erklärung, warum beim Sulfit die Gegenwirkung weniger befriedigend ausfällt, liegt in zwei Umständen. Zunächst ist zu beachten, dass die Menge des eingeführten Gegenmittels im vorliegenden Falle wegen der Giftigkeit der Sulfite auf enge Grenzen beschränkt bleiben muss. Ein Molecul Phenol verlangt zur Entgiftung ein Molecul Sulfit, d. h. auf 94 g Phenol bedarf es 126 g wasserfreien Natriumsulfits. Die tödtliche Dosis von 0,55 g Phenol beansprucht somit zur gänzlichen Umwandlung nicht weniger als 0,74 g Natriumsulfit auf 1000 g Kaninchen.

Anscheinend sollte eine Sulfitmenge zur Entgiftung ausreichen, welche genügt, die gereichte letale Dosis in eine nicht letale überzuführen, somit etwa 0,1—0,2 g pro Kilo Thier. Dabei ist aber eine Veraussetzung gemacht, die im Thierkörper nicht entfernt erfüllt ist; die Voraussetzung, dass sich jedes Sulfitmolecul mit einem Phenolmolecul paart, somit jede anderweitige Veränderung des Sulfits ausgeschlossen ist. Bei der ungleichen Zusammensetzung der Gewebe, bei dem ungleichen Lösungsvermögen einzelner Körperbestandtheile, z. B. der Fette und fettartigen Substanzen für Sulfit und Phenol, bei den ungleichen Diffusionsverhältnissen beider Stoffe, endlich bei der Fähigkeit des Organismus sie an ganz verschiedenen Orten zur Ausscheidung zu bringen, ist an eine gleichmässige Vertheilung derselben im Thierkörper nicht zu denken. Dementsprechend geht, wie ich mich überzeugt habe, ein Theil des intravenös eingebrachten Sulfits unter allen Umständen in den Harn über, ein anderer Theil wird im Blute oder den Geweben zu Sulfat oxydirt, ohne vordem auf Phenol gestossen zu sein. Nur für einen kleinen Theil wird die zur Entgiftung unerlässliche Vorbedingung, Zusammentreffen von Phenol und Sulfit, gegeben sein.

Vermehrung des Sulfits, am besten eine förmliche Ueberschwemmung der Gewebe damit, vermöchte wohl die Zahl der auf Phenol stossenden Sulfittheilchen zu steigern und damit die Aussichten der Entgiftungsreaction zu verbessern. Da sich dies jedoch, wegen der Giftigkeit des Sulfits nicht entfernt in ausreichendem Maasse erreichen

1) Vgl. Lang, Archiv exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 73.

lässt, kann es nicht befremden, dass das praktisch erzielbare Resultat hinter dem nach chemischer Vorstellung möglichen so erheblich zurückbleibt.

Wenn ferner das aldehydschwefligsaure Natrium in Bezug auf Unschädlichkeit vor dem Sulfit Vorzüge besitzt, so werden dieselben doch durch den langsamen Verlauf der Entgiftungswirkung mehr als aufgewogen. Auf die Bedeutung des letzteren Momentes soll noch näher eingegangen werden.

Hierzu kommt ein Zweites. Wo Gift und Gegengift sofort auf einander chemisch reagiren, etwa wie Baryumchlorid auf Natriumsulfat, wo überhaupt der Entgiftungsvorgang auch ohne Beihülfe der lebenden Gewebe, wenn auch träger vor sich geht, wie bei der Umwandlung der Cyanide zu Rhodaniden, sind die Bedingungen für einen ausreichenden Erfolg des Gegengiftes naturgemäss viel günstiger, als dort, wo eine weitere Bedingung, so in unserem Falle die physiologische Oxydation, gegeben sein muss. Je seltener alle benöthigten Veraussetzungen zusammentreffen, um so träger wird die gewünschte chemische Umwandlung verlaufen. Handelt es sich um eine Giftmenge, die rasch nicht mehr gut zu machende Veränderungen setzt, so kommt die träge verlaufende Entgiftungsreaction nicht mehr zurecht. Der Tod tritt trotz Gegenmitteln, wenn auch meist später ein.

Die Erfahrungen, die ich mit der Entgiftung etwas höherer als der gerade tödtlich wirkenden Phenoldose gemacht habe, können als Belege dieser Auffassung dienen. Wie oben bei Bestimmung der sicher letalen Gabe mitgetheilt wurde, leben Kaninchen nach Beibringung von 0,55 g pro Kilo nach 50 Minuten bis 2 Stunden, auf 0,6 g jedoch nur etwa 10 Minuten. Während im ersteren Falle Sulfit sicher lebensrettend wirkt, ist dies im zweiten nicht der Fall. Die Zeit von 10 Minuten reicht eben selbst bei intravenöser Application des Antidots nicht zum Ablauf der Entgiftungsreaction in dem geforderten Umfange, wobei die Unmöglichkeit, das Gegengift genügend rasch in ausreichender Menge in den Kreislauf zu bringen, einen weiteren erschwerenden Umstand darstellt.

Die rapide Wirkung des Phenols bei Anwendung von Dosen, die über der sicher letalen Grenze liegen, erklärt auch eine zweite zunächst befremdliche Erscheinung, den relativen Misserfolg, der bei den Versuchen, das innerlich beigebrachte Phenol zu entgiften, zu Tage trat. Wie früher angeführte Versuche zeigen, gehen Kaninchen erst nach innerer Beibringung von 0,8 g Phenol sicher, aber dann meist in 5—10 Minuten zu Grunde, während ein grosser Theil der Versuchsthiere bereits kleineren Dosen erliegt. Um den antidotarischen

Versuchen genügende Beweiskraft zu geben, wurde diese sicher letale Dosis zur Grundlage genommen, und es kann nicht Wunder nehmen, dass bei der raschen Aufnahme des Giftes frühzeitig eine derartige Schädigung der lebenswichtigen Verrichtungen eintrat, dass die Wirkung des Gegengiftes bestenfalls nur in einer Verzögerung des letalen Endes zum Ausdruck kommen konnte.

Der rasche Ablauf der Vergiftung nach Einführung von 0,8 g Phenol pro Kilo erklärte sich durch Blutdruckversuche als Folge einer in diesen Fällen rapid eintretenden Blutdrucksenkung, die noch vor Aufhebung der Athmung zum Herzstillstande führte. Man kann sagen, dass so grosse Dosen, über 0,8 per os und über 0,6 subcutan Blutdruck und Herz in ähnlicher Weise rasch schädigen, wie es Gies[1]) bei intravenöser Einführung von Phenol beobachtet hat.

Ob nicht bei innerer Darreichung von Phenol noch andere Umstände, so eine stärkere functionelle Schädigung der Leber oder anderer bei der Entgiftungsreaction möglicherweise betheiligten Organe, vielleicht auch eine grössere Blutanhäufung im Darmtracte in Folge der Reizwirkung des Phenols und damit eine Begünstigung der Blutdrucksenkung, an dem raschen Ablauf der Erscheinungen Antheil haben, mag dahin gestellt bleiben.

Für die Therapie der häufigst vorkommenden Form der Phenolvergiftung — der Intoxication per os — eröffnet dieser Theil meiner Versuche wenig günstige Aussichten. Ein ausgiebiger therapeutischer Fortschritt wäre da nur von einem Antidot zu erwarten, das an sich unschädlich, durch eine rasch ablaufende chemische Reaction das Phenol ungiftig zu machen vermöchte. Immerhin ist zu beachten, dass beim Menschen die Verhältnisse möglicherweise nicht so ungünstig liegen, wie beim Kaninchen.

Ob bei Phenolvergiftung von der Haut oder von Wunden aus die rechtzeitige Anwendung von Sulfit oder Aldehydsulfit einen Heilerfolg beim Menschen, ähnlich dem beim Kaninchen nachgewiesenen, erzielen lässt, können nur im gegebenen Falle zielbewusst angestellte Versuche lehren.

---

1) Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. S. 409.

XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

48. Versuche über den Zusammenhang örtlicher Reizwirkung mit Leukocytose.

Von

Dr. Rudolf Winternitz,
Privatdocent für Darmatologie in Prag.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur.)

In einer vorausgehenden Arbeit [1]) wurde eine Reihe von Stoffen auf ihr Vermögen, örtlich reizende und allgemeine Wirkungen zu entfalten, untersucht. Von den Allgemeinwirkungen ist insbesondere die Vermehrung der weissen Blutkörperchen, die sich einige Stunden nach dem betreffenden Eingriff im strömenden Blute entwickelt, erörtert worden. Hieran schloss sich die weitere Aufgabe, den ursächlichen Zusammenhang zwischen örtlichen und allgemeinen Wirkungen, also zwischen dem Eingriffe, der Entzündung erzeugte, und der Blutveränderung aufzuklären und musste sich die Aufmerksamkeit in erster Reihe dem Lymphstrom zuwenden.

Mit der Lymphe gelangen körperliche Elemente, vor Allem Lymphkörperchen, in einer bisher nicht genügend bekannten Menge ins Blut. Eine Vermehrung derselben in der Lymphe lässt auch eine Vermehrung derselben im Blute erwarten, um so mehr, als hierhergehörige Beobachtungen von Lassar [2]) und Löwit [3]) eine Deutung in diesem Sinne nahelegen.

Ersterer hat gefunden, dass die von entzündeten Körpertheilen kommende Lymphe grosse Mengen von weissen Blutkörperchen enthält. Nähere Zahlenangaben über die Mengenzunahme der weissen Blutkörperchen in der von einem Entzündungsherde abströmenden Lymphe hat Lassar nicht gemacht.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 77.

2) Ueber Oedem und Lymphstrom bei der Entzündung. Virchow's Archiv. Bd. LXIX. S. 516—530.

3) Studien zur Physiol. und Pathol. des Blutes und der Lymphe. Jena 1892.

Löwit hat in Versuchen an Kaninchen nach intravenöser Injection von Stoffen, die Leukocytose hervorrufen, einen sehr beträchtlichen Anstieg der Lymphkörperchenzahl im Ductus thoracicus gefunden und ihn wie die gleichsinnige Veränderung im Venenblut von Milz und Knochenmark als Vorläufer der Vermehrung der weissen Elemente des Blutes angesehen. Ist eine solche Vermehrung der Lymphkörperchen in den peripheren Lymphgefässen, resp. in der Gesammtlymphe vor ihrem Eintritt ins Blut nach entzündungserregenden Eingriffen nachweisbar und ist die eine oder die andere eine nothwendige Vorbedingung der hierbei eintretenden Vermehrung der Leukocyten im Blute?

Die Verfolgung dieser Fragen schien mir durch die Beobachtungen Löwit's am Kaninchen nicht überflüssig gemacht, da meine früheren Erfahrungen über experimentelle Leukocytose wesentlich an einem anderen Versuchsthier, dem Hunde, gewonnen waren und die Verwendung von Kaninchen zur Lösung der Frage, wie Löwit selbst hervorhebt, auf eine ganze Anzahl von Missständen stösst, so die Kleinheit der Lymphgefässe, selbst des Ductus thorac. und somit die Schwierigkeit oder Unmöglichkeit, eine Canüle in dieselben einzuführen, die geringe Menge der erhältlichen Lymphe, namentlich aber die Nothwendigkeit, den häufig stockenden Lymphabfluss durch Streichen, resp. Druck auf den Unterleib wieder in Gang zu bringen, welche Manipulation die Zahl der Lymphkörperchen willkürlich steigert und damit die Beweiskraft der Versuche schmälert.

Die Frage nach der Vermehrung der Lymphkörperchen in der Lymphe und ihrer Beziehung zur Leukocytose steht möglicherweise mit der nach verschiedenen Eingriffen beobachteten Lymphvermehrung in Zusammenhang. In peripheren Lymphgefässen hat Lassar (l. c.) bei örtlicher hochgradiger Entzündung eine beträchtliche Lymphvermehrung gesehen und Heidenhain[1]) hat die Menge der Gesammtlymphe nach Einführung gewisser Stoffe in den Organismus vermehrt gefunden. Den Zusammenhang einer derartigen Lymphvermehrung mit der Leukocytose könnte dann in einfachster Form eine reichlichere Durchströmung der Depots weisser Blutzellen und Einschwemmung letzterer ins Blut darstellen, eine Auffassung, die mit der von Löwit ausgesprochenen ziemlich übereinstimmt.

Zu dieser Anschauung würde der von Gärtner[2]), Roemer[3])

---

1) Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Bd. XLIX. S. 209—301.

2) u. 3) Ueber die Einwirkung von Bacterienextracten auf den Lymphstrom. Wiener med. Blätter 1891. Nr. 42 und Wiener klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2.

und Michelson[1]) gelieferte Nachweis passen, dass gewisse Stoffe, welche Leukocytose erzeugen, die Lymphmenge vermehren und dass umgekehrt einige der lymphvermehrenden Stoffe Heidenhain's Leukocytose hervorrufen.

Letztere Thatsachen lassen ebenfalls schliessen, dass Lymphvermehrung und Leukocytose nicht blos zeitlich zusammenfallen, sondern in ursächlichem Zusammenhange stehen. Dem widerspricht auch nicht die gelegentlich von mir gemachte Beobachtung, dass nicht alle lymphagogen Stoffe Heidenhain's, z. B. Salze, eine bemerkenswerthe Leukocytose veranlassen, denn es wäre denkbar, dass nur ein bestimmter hoher Grad von Lymphvermehrung zu Leukocytose führt, oder aber, dass noch nicht zu übersehende Bedingungen, z. B. Zerfall der Leukocyten, die zu erwartende Leukocytose trotz eingetretener Lymphvermehrung verhindern.

Entwickelt sich, so lautet mit Rücksicht auf die angeführten Befunde die Frage, Lymphvermehrung nach entzündungserregenden Eingriffen und in welcher Beziehung steht sie zu der in solchen Fällen eintretenden Leukocytose?

1. Veränderung der Lymphe in peripheren Lymphgefässen.

Diese Fragen zu lösen, unternahm ich die Untersuchung der Lymphe in den Gefässen der Extremitäten und im Ductus thoracicus nach Injection von Pinen oder gereinigtem Terpentinöl unter gleichzeitiger Controlle der Leukocytenzahl im strömenden Blute.

Die ausschliessliche Prüfung eines einzigen Reizgiftes, das als Repräsentant einer ganzen Reihe gelten kann, dürfte die Geltung meiner Versuchsergebnisse nur insofern einschränken, als für stärker oder schwächer wirkende Reizmittel quantitativ, aber nicht qualitativ, verschiedene Resultate zu erwarten sind. Uebrigens boten mir für die periphere Lymphe die viel älteren Erfahrungen von Lassar eine Stütze, der noch zwei andere Verfahrungsarten, welche zu örtlicher Entzündung führen, verwendet hat. Mit mehreren seiner Ergebnisse stimmen denn auch die betreffenden aus meinen Versuchen gut überein. Da die Anordnung meiner Versuche an den peripheren Lymphgefässen durch Rücksichtnahme auf den Zeitpunkt, in welchem die einzelnen Erscheinungen auftreten und auf ihre Dauer, sowie durch die zahlenmässige Fixirung der Zellenvermehrung von derjenigen Lassar's abweicht, so führe ich sie in Folgendem des Näheren aus.

---

1) Experimentelle Studien über Lymphagoga. Dissert. Dorpat 1892.

Die für den Versuch bestimmten, mittelgrossen oder sehr grossen Thiere (Hunde von 9—34 Kilo) blieben durch 24—48 Stunden ohne Futter. Beim Versuch wurde zunächst die Zählung der Leukocyten in zwei aus einem Gefässe der Bauchhaut entnommenen Blutproben vorgenommen; dann folgte Morphinisirung und Fixation der Thiere. Sodann wurde ein dem zu setzenden Entzündungsherd entsprechendes, gewöhnlich unverzweigtes Lymphgefäss der Leiste, zwischen Cruralarterie und Cruralvene, freigelegt, unterbunden, am peripheren Ende etwas anlaufen gelassen und mit einer Canüle versehen.

Die Canüle war aus einem 4—6 mm weiten Glasrohr durch Ausziehen hergestellt, besass eine sorglich geglättete Mündung und war behufs leichterer Fixirung mit einer schwach spindelförmigen Auftreibung versehen. Das aufgekrümmte äussere Ende der Canüle trug eine ampullenartige Erweiterung. Die Wundränder wurden behufs Fixirung der Canüle und um Austrocknung der Lymphgefässwand zu verhüten, über der nach aussen ragenden Canüle mit ein paar Knopfnähten geschlossen.

Gleich, nachdem die Canüle in das Lymphgefäss eingeführt und eingebunden worden, steigt wasserhelle Lymphe in der Canüle eine Strecke weit empor und erreicht wenigstens zu Beginn des Versuchs die Ampulle. Jedoch ist es kaum möglich, aus der ruhenden Extremität genügend Lymphe zu einigermaassen ausgedehnteren Untersuchungen zu erhalten, da, wie schon aus Erfahrungen der Institute Carl Ludwig's[1]) und Cohnheim's[2]) bekannt ist, die Ausflussgeschwindigkeit und der Druck der Lymphe an der ruhenden Extremität sehr gering sind, überdies auch äusserst leicht Gerinnung der Lymphe eintritt. Wir mussten somit, wie dies auch schon in den genannten Instituten zum Zwecke reichlicherer Lymphgewinnung geschah, passive Bewegung der Extremitäten einleiten und haben, um die Versuchsbedingungen diesfällig gleich zugestalten, während der ganzen Versuchsdauer möglichst gleichmässig Beugung und Streckung des Kniegelenkes vornehmen lassen.

Auf diese Weise wurden aus dem relativ grossen Leistenlymphgefässe recht erhebliche Lymphmengen gewonnen. Die Quantität der letzteren wurde bestimmt durch eine in entsprechenden Zeiträumen erfolgende Aufsaugung in eine graduirte, in $^1/_{100}$ ccm getheilte Pipette, deren fein ausgezogene Spitze in die Canüle tief eingesenkt wurde.

Mit der Pipette wurden auch die Lymphmengen für die einigemal gemachten Bestimmungen des Trockenrückstandes abgemessen. Behufs Zählung der Lymphkörperchen wurde immer nur frische, mit einer gewissen Schnelligkeit emporfliessende, von Gerinnseln freie Lymphe in den Thoma'schen Melangeur bis zur Marke 1 angesogen und mit $^1/_3$ proc. Essigsäure, welche bis zur oberen Marke 11 gesogen wurde, sorgfältig gemischt, so dass die Lymphe als zehnmal verdünnt anzusehen war. Dieses Verfahren ist freilich wegen der meistens geringen Eigenfärbung der Lymphe nicht so genau wie bei Verwendung von Blut, denn man

1) Paschutin, Ueber die Absonderung der Lymphe im Arme des Hundes. Ber. über die Verhandlg. d. kgl. sächs. Ges. Bd. XXV. 1873.

2) S. Lasser (l. c.) und Jankowski, Ueber die Bedeutung der Gefässnerven für die Entstehung des Oedems. Virchow's Archiv. Bd. XCIII. S. 259—285.

kann die überschüssige, in den Melangeur emporgedrungene Essigsäure nicht leicht so genau entfernen, wie dies beim Blut gelingt. Die Menge der Lymphkörperchen wurde dann in der Zählkammer (Thoma-Zeis) nach bekanntem Vorgang unter Berücksichtigung von Gesichtsfelddurchmesser und Verdünnung auf den Cubikmillimeter Lymphe berechnet. Nachdem eine genügende Anzahl solcher Zählpräparate gemacht und der Gang der Lymphströmung durch eine gewisse Zeit (1/2—2 Stunden) bestimmt worden war, wurde in die Pfote der betreffenden hinteren Extremität, und zwar sowohl in den Ballen als in den Pfotenrücken Pinen oder gereinigtes Terpentinöl injicirt.

Die Untersuchung ergab Folgendes:

1. Unmittelbar nach der Injection einer nicht zu grossen Menge von Terpentinöl in die Pfote wird die Ausflussgeschwindigkeit der Lymphe aus einem grossen Lymphgefässe der betreffenden in Bewegung gehaltenen Extremitäten geringer, resp. die ausfliessende Menge eine messbar kleinere; in der zweiten oder dritten Stunde nach der Injection ist ein Ansteigen der Lymphmenge zu beobachten, letztere erreicht allmählich die Höhe wie vor dem Versuch und kann sie in den folgenden Stunden erheblich übertreffen. So stieg sie in dem folgenden Versuch von der fünften Versuchsstunde ab auf das Doppelte der ursprünglichen Menge und darüber.

Lassar beobachtete eine sofort eintretende Lymphvermehrung. Ich bin geneigt, diese Differenz auf den heftigeren und viel ausgedehnteren Entzündungsreiz in den Versuchen Lassar's zu beziehen.

Versuch 1. 33 Kilo schwerer Newfoundländer.

6 h. 30 m. Morgens. Injection von 20 ccm 4 proc. Morphinlösung.
8 h. 30 m. aufgespannt.
Lymphmenge von 10 h. 20 m. bis 10 h. 50 m. = 1,6 ccm = 0,53 ccm in 10 Minuten.
10 h. 50 m. Injection von 0,7 ccm Terpentinöl in die Pfote.
11 h. 10 m. bis 11 h. 15 m. bedeutend langsameres Fliessen der Lymphe (nicht gemessen).
11 h. 30 m. bis 11 h. 46 m. = 0,26 ccm = 0,16 ccm in 10 Minuten.
11 h. 40 m. anscheinend rascheres Fliessen.
11 h. 50 m. bis 1 h. 60 m. = 0,31 ccm = 0,31 ccm in 10 Minuten.
12 h. 40 m. bis 1 h. 5 m. = 1,07 = = 0,42 = = = =
1 h. 5 m. bis 1 h. 26 m. = 0,67 = = 0,31 = = = =
1 h. 26 m. bis 1 h. 51 m. = 0,99 = = 0,39 = = = =
1 h. 51 m. bis 2 h. 50 m. = 3,38 = = 0,57 = = = =
2 h. 50 m. bis 3 h. 51 m. = 6,17 = = 1 = = = =
3 h. 57 m. bis 4 h. 59 m. = 6,73 = = 1,08 = = = =
5 h. 5 m. Canüle abgebrochen, neue eingeführt.
5 h. 25 m. bis 6 h. 17 m. = 8,77 ccm = 1,68 ccm in 10 Minuten.

6 h. 17 m. bis 7 h. 16 m. = 8,52 ccm = 1,44 ccm in 10 Minuten.
7 h. 16 m. bis 8 h. 16 m. = 7,53 ccm = 1,25 ccm in 10 Minuten.

Versuch 2. 33 Kilo schwerer Hund.

Zeit	Lymphmenge
9 h. 20 m. bis 9 h. 35 m.	1,53 ccm oder 6,1 ccm in 1 Stunde
9 h. 35 m. bis 10 h. 46 m.	6,56 = = 5,5 = = = =
10 h. 53 m.	Injection von nicht ganz 1/2 ccm Pinen in die Pfote.
11 h. — m. bis 11 h. 54 m.	3,32 ccm oder 3,7 ccm in 1 Stunde
11 h. 54 m. bis 12 h. 54 m.	3,54 = = 3,54 = = = =
12 h. 56 m. bis 2 h. 3 m.	4,75 = = 4,2 = = = =
2 h. 3 m. bis 3 h. 3 m.	5,51 = = 5,51 = = = =
3 h. 3 m. bis 4 h. 5 m.	7,52 = = 7,2 = = = =
4 h. 5 m. bis 5 h. 5 m.	6,13 = = 6,13 = = = =
5 h. 5 m. bis 6 h. 5 m.	8,33 = = 8,13 = = = =
6 h. 5 m. bis 7 h. 5 m.	7,74 = = 7,74 = = = =
7 h. 5 m. bis 7 h. 45 m.	5,99 =

Also auch in diesem Versuche ist eine, wenn auch geringere Steigerung des Lymphstromes von der fünften Stunde ab zu beobachten.

2. Die Lymphe zeigt im Verlaufe des Versuches, d. i. nach Injection von Terpentinöl oder Pinen eine Reihe von makroskopisch leicht erkennbaren Veränderungen. Ihr Gerinnungsvermögen wird während der ersten Versuchsstunden ein geringeres[1]; sie verliert ihre ursprünglich wasserhelle Beschaffenheit, wird röthlich (reichliche Beimengung von rothen Blutkörperchen) und in den späteren Versuchsstunden missfärbig röthlich-grau.

3. Der Zellengehalt der Lymphe nimmt nach der Terpentininjection zu.

Als Beleg mögen folgende Versuchsergebnisse dienen:

Versuch 1. 33 Kilo schwerer Hund. (Fastend.)

Zahl der Lymphkörperchen:

vor der Injection	nach der Injection	
842	— h. 40 m.	1282
	1 h. 30 m.	2709
	2 h. 50 m.	3381
	5 h. 35 m.	339
	9 h. — m.	2210
	11 h. — m.	16245

1) In diesem Punkte differiren Lassar's und meine Angabe; vielleicht wird diese Verschiedenheit durch die verschiedene Versuchszeit und die ungleiche Ausdehnung und Intensität der Entzündung bedingt. Besonders ist aber hervorzuheben, dass Lassar die Lymphe in nächster Nähe, vielleicht schon innerhalb des Entzündungsherdes entnahm, während mein Untersuchungsbereich, das Leistenlymphgefäss, stets weit vom Entzündungsherde entfernt lag.

Versuch 2. 32 Kilo schwerer Hund.

Zahl der Blutkörperchen:

Vor der Injection		Nach der Injection	
9 h. 40 m.	750		
12 h. 30 m.	1173		
12 h. 52 m.	Injection von 1 ccm Terpentinöl.		
		4 h. 40 m.	11614

Versuch 3. 33 Kilo schwerer Hund.

Zahl der Lymphkörperchen:

Vor der Injection		Nach der Injection	
9 h. 45 m.	416		
10 h. 43 m.	403		
10 h. 53 m.	Injection von nicht ganz 1/2 ccm Pinen.		
		11 h. 45 m.	525
		12 h. 45 m.	298
		4 h. — m.	1152
		5 h. 20 m.	3514
		6 h. 45 m.	10377

Versuch 4. 7 1/2 Kilo schwerer Hund.

6 h. 15 m. Morgens 1/2 ccm Pinen in die Hinterpfote.

Zahl der Lymphkörperchen:

5 1/2 Stunden nach der Injection	10437
6 " " " "	18105

4. Die Beschaffenheit der Lymphkörperchen ändert sich mit erhöhter Vermehrung wesentlich. Zu Anfang des Versuchs und auch in den der Terpentininjection folgenden 3—4 Stunden finden sich nur einkernige, kleine Lymphkörperchen; später treten bei gleichzeitig fortbestehender Vermehrung der kleinen Lymphkörperchen auch mehr oder weniger reichlich, zum Schluss, in der Zeit, wo die Lymphe trüb geworden, sehr reichlich polymorphkernige Körperchen auf. In einer 6 Stunden nach der Injection vorgenommenen vergleichenden Zählung war die Zahl der kleinen mononucleären Leukocyten zu der der polymorphkernigen ungefähr 1 : 3.

5. Die Lymphe wird, wie auch Lassar angiebt, nach der Injection reicher an Trockenrückstand und zwar speciell an organischen Bestandtheilen. Hierfür folgender Beleg.

Trockenbestimmung von 1 ccm Lymphe:

I.	Vor der Injection	= 0,0281 g
II.	3 Stunden nach der Injection .	= 0,0479 g
III.	8 " " " "	= 0,0561 g

Die Aschenbestimmung ergab:

I.	0,0033 g =	11,7 Proc.
II.	0,0034 g =	7,0 „
III.	0,0065 g =	11,5 „

6. Bezüglich des Verhältnisses in der Zunahme der Lymphkörperchen in dem peripheren Lymphgefäss und derjenigen der weissen Blutkörperchen im Blute wurde folgendes erhoben. In einem Falle wurde eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten im strömenden Blute beobachtet (65 Proc.), wobei die Lymphe eine Vermehrung der Lymphkörperchen auf das Doppelte bis Vierfache der ursprünglichen Zahl erkennen liess; in zwei anderen Fällen war keine oder nur eine unbedeutende Vermehrung der Leukocyten im Blute eingetreten, während eine sehr erhebliche Vermehrung der Lymphkörperchen im Lymphgefässe zu beobachten war.

Versuch 1. Vermehrung von Lymphkörperchen in der Lymphe und von Leukocyten im Blute.

Zahl der farblosen Elemente:

in der Lymphe		in einem Hautblutgefässe	
Vor der Injection: 843		vor der Injection: 17668	
10 h. 50 m. Injection von 0,7 ccm Terpentinöl in die Pfote.			
Nach der Injection		Nach der Injection	
11 h. 30 m.	1282	11 h. 50 m.	22097
12 h. 20 m.	2709		
12 h. 40 m.	3381		
3 h. 25 m.	340	3 h. 25 m.	21000
6 h. 45 m.	2110	6 h. 45 m.	29283
8 h. 40 m.	16245		

Versuch 2. Vermehrung der Lymphkörperchen in der Lymphe, Gleichbleiben der Leukocyten im Blute.

Zahl der farblosen Elemente:

In der Lymphe		Im Blute (Hautgefäss)	
Vor der Injection:			
9 h. 40 m.	749	10 h. 10 m.	17832
12 h. 30 m. Nachm.	1174	12 h. 30 m. Nachm.	19278
12 h. 52 m. Injection von 1 ccm Terpentinöl in die Pfote.			
Nach der Injection:			
4 h. 40 m.	11615	4 h. 50 m.	17042

Versuch 3. Ebenso.

Vor der Injection:			
9 h. 45 m.	416	10 h. 55 m.	19139
10 h. 43 m.	402	10 h. 46 m,	19770
10 h. 53 m. Injection von nicht ganz ½ ccm Pinen.			

In der Lymphe		Im Blute (Hautgefäss)	
	Nach der Injection:		
11 h. 45 m.	525	11 h. 55 m.	15721
12 h. 45 m. Nachm.	298	12 h. 45 m. Nachm.	16661
4 h. — m.	1152	4 h. 5 m.	16818
5 h. 20 m.	3514	5 h. 25 m.	17042
6 h. 45 m.	10377	6 h. 50 m.	21828
		8 h. 50 m.	18026
		11 h. 15 m.	13776

So weit die bisher mitgetheilten Ergebnisse für die Entstehung von Leukocytose nach einem, örtliche Entzündung erregenden Eingriffe in Betracht kommen, lassen sie erst eine Verminderung, dann eine Vermehrung der abfliessenden Lymphe, ferner eine Zunahme der Lymphkörperchen in den zugehörigen Lymphgefässen erkennen.

Diese Erscheinungen lassen sich mit den Veränderungen an dem gesetzten Entzündungsherde in einfachen Zusammenhang bringen.

Dem Stadium der acuten Hyperämie und dem Beginn der Schwellung entspricht die Verminderung des Lymphabflusses, der stärker entwickelten Schwellung und der Zelleninfiltration des Reizherdes der gesteigerte Lymphabfluss und die Lymphzellenvermehrung. Der Zusammenhang dieser Erscheinungen lässt sich etwa so auffassen:

Im Beginne der Entzündung wird die aus den blutüberfüllten Capillaren transsudirte Lymphe an Ort und Stelle bei der Entwickelung des Oedems verbraucht, es kann ceteris paribus weniger Lymphe abfliessen. Die Ursache der Oedembildung ist aber, da die örtliche Wirkung des Terpentinöls (und verwandter Reizgifte) eine entzündungserregende resp. direct nekrotisirende ist, mit Wahrscheinlichkeit in Thrombose der von dem Reizgifte direct betroffenen Lymphbahnen zu suchen.

Bei Weiterschreiten von Oedem und Hyperämie über diese direct betroffene Stelle hinaus tritt die Lymphe in Gewebsspalten, die noch mit offenen Lymphgefässen in Verbindung stehen, und da die aus dem Blute austretende Entzündungslymphe zellenreich ist, werden auch ausgewanderte Blutkörperchen ihren Weg in dieselbe finden, demgemäss wird in diesem Zeitpunkte die Lymphe reichlicher fliessen und zugleich zunehmend reichlich geformte Elemente und zwar vom Typus emigrirter Blutkörperchen (polymorphkernige) und überdies sehr zahlreiche rothe Blutkörperchen enthalten.

Hingegen lassen die angeführten Beobachtungen eine einfache Beziehung zwischen der Vermehrung der farblosen Zellen in der

Lymphe zu deren Anreicherung im Blute nicht mit Sicherheit erkennen. Man könnte zwar auf Grund der erhaltenen Zahlen einen Parallelismus im Ansteigen der Lymphkörperchenzahl in der Lymphe und der Leukocytenzahl im Blute annehmen und sogar aus den beiden Versuchen, wo bei Ansteigen der Zahl der Lymphkörperchen in der Lymphe das Blut noch keine Leukocytose zeigte, den Schluss ziehen, dass eine Vermehrung der weissen Lymphelemente derjenigen der weissen Blutkörperchen nothwendig vorausgeht.

Berechnet man jedoch mit Rücksicht auf die gesteigerte Lymphmenge und Lymphkörperchenzahl den Zuschuss an farblosen Zellen, den das Blut während der Zeit der Untersuchung vom Entzündungsherd aus erfahren kann, so ist man nicht in der Lage, z. B. in jenem Versuch, der eine 60 proc. Vermehrung der Leukocyten im Blute zeigte, in der Zellenvermehrung der Lymphe der entzündeten Extremität eine ausreichende Bedeckung für den Zellenanstieg im Blute zu finden. Würde hingegen ebenso wie in den peripheren örtlichen Lymphgebieten, Lymphmenge und Lymphkörperchenzahl im Bereich der übrigen Lymphgefässe, somit in der Gesammtlymphe steigen, so gäbe dies der Beurtheilung einen ganz anderen Untergrund. Die Untersuchung der Lymphe einer dem Entzündungsherde nicht zugehörigen peripheren Körperregion liess jedoch eine Zellvermehrung vermissen.

Versuch. Bei einem der in den letzten drei Versuchen erwähnten, grossen Hunde, bei dem die Zahl der farblosen Zellen im Leistenlymphgefässe der einen hinteren Extremität von 843 vor der Injection, in der 10. Versuchsstunde nach der Injection auf 16245 gestiegen war, wurde das entsprechende Lymphgefäss der anderen Hinterextremität freigelegt, und in dasselbe eine Canüle eingeführt. Die Zählung der farblosen Elemente ergab:

Auf der Seite der entzündeten Pfote, wie erwähnt, 16245
auf der normalen Seite . . . . 335.

Gegenüber den überwiegend polymorphkernigen Zellen der entzündeten Seite stellten sich die Lymphelemente auf der normalen Seite als typische einkernige, kleine Lymphocyten dar.

2. Veränderungen der Gesammtlymphe.

Ich schritt hierauf zur Untersuchung der Lymphe, welche aus dem Ductus thoracicus während der Entwicklung eines Entzündungsherdes an der Extremität entleert wird.

Die Freilegung des Ductus gelang an mittelgrossen und grossen Hunden bei Berücksichtigung der von Heidenhain gegebenen Weisungen beinahe jedesmal und kann ich deshalb auf operativ-technische Einzelheiten verzichten.

Der Gang der Versuche am Ductus thoracicus war wie jener an den peripheren Lymphgefässen durch die Frage nach den Mengenverhältnissen der Lymphe und der von ihr geführten Lymphkörperchen, einerseits unter normalen Verhältnissen, andererseits nach Terpentininjection vorgezeichnet.

Bezüglich der Lymphmenge sei folgender quantitativ durchgeführter Versuch verzeichnet:

Versuch. 9 1/2 Kilo schwerer Hund, wird um 9 Uhr morphinisirt, aufgebunden und operirt.

Aus der in den Ductus thoracic. eingeführten Canüle entleerten sich spontan (passive Bewegung wurde bei Ductusversuchen gänzlich vermieden) folgende Mengen:

Von 11 h. 15 m. bis 11 h. 30 m. = 2,56 ccm Lymphe, also in 10 Min. 1,61 ccm
von 11 h. 35 m. bis 12 h. 3 m. = 4,42 ccm Lymphe, also in 10 Min. 1,58 ccm.
Diese Lymphe ist milchweis und gerinnt leicht.

Um 12 h. 3 m. wird je 1 ccm Pinen in jede Pfote injicirt; die Lymphe wird alsbald heller, anscheinend dünnflüssiger und weniger gerinnbar.

12 h. 3 m. bis 12 h. 7 m. =	0,65 ccm Lymphe, also in 10 Min.	1,62 ccm	
12 h. 7 m. bis 12 h. 37 m. =	8,31 = = = = =	2,77 =	
12 h. 39 m. bis 1 h. 7 m. =	6,20 = = = = =	2,21 =	
1 h. 13 m. bis 1 h. 43 m. =	10,73 = = = = =	3,57 =	
			Lymphe sehr hell, nicht oder nur sehr wenig (in kleinsten Flöckchen) in der Canüle gerinnend.

1 h. 50 m. bis 2 h. 23 m. =	7,23 ccm	also in 10 Min.	2,19 ccm
2 h. 30 m. bis 3 h. — m. =	8,89 =	= = =	2,96 =
3 h. 6 m. bis 3 h. 37 m. =	7,63 =	= = =	2,46 =
3 h. 43 m. bis 4 h. 16 m. =	9,10 =	= = =	2,75 =
4 h. 25 m. bis 4 h. 56 m. =	9,84 =	= = =	3,17 =
4 h. 56 m. bis 5 h. 23 m. =	5,34 =	= = =	1,97 =
5 h. 28 m. bis 6 h. — m. =	5,25 =	= = =	1,64 =
6 h. 5 m. bis 6 h. 35 m.[1]) =	11,27 =	= = =	3,75 =

Aus diesem Versuche ist eine Steigerung der Lymphströmung nach der Terpentininjection ersichtlich; hatte die für 10 Minuten berechnete Lymphmenge vor der Injection 1,6 ccm betragen, so stieg sie nach derselben in den folgenden Zeiträumen auf die Höhe von 2,2 bis 3,5, zwischen welchen Werthen sie sich durch 4 Stunden bewegte. Die Steigerung der Menge ging mit einer so merkbaren Abnahme der Opalescenz und der Gerinnbarkeit einher, dass

1) Das Thier macht bisweilen Pressbewegungen, die die Lymphströmung vorübergehend beschleunigen.

schon nach diesem Verhalten der Einfluss der Injection unzweifelhaft war.

Dieselben Wirkungen liessen sich auch an anderen Versuchen beobachten, wenn auch von ihrer zahlenmässigen Verzeichnung abgesehen wurde.

Hieraus ist eine bemerkenswerthe Verschiedenheit in der Beeinflussung der Gesammtlymphe gegenüber der örtlichen zu erkennen. Beim Ductus thoracicus tritt die Vermehrung der Lymphmenge im Gegensatz zu den Beobachtungen an der Extremität sofort ein, sie muss somit als Allgemeinwirkung des Terpentinöls aufgefasst werden und entspricht dem Effect einer lymphagogen Substanz, wenn man auch den Grad dieser lymphagogen Wirksamkeit des Terpentins im Vergleich zu den Zahlenangaben Heidenhain's bezüglich anderer Stoffe als einen nicht zu grossen ansehen kann.

Bezüglich der Frage nach den Mengenverhältnissen der Lymphkörperchen im Ductus thoracicus nach der Terpentininjection konnte ich jedoch nicht zu einem so eindeutigen Resultate kommen.

Es war nöthig, zunächst das Verhalten normaler Ductuslymphe festzustellen. Die Zahlen, welche ich bei zumeist 24 bis 48 Stunden hungernden normalen Hunden vor der Injection von Terpentin erhielt, sind die folgenden:

1. Vers. 9½ Kilo schwerer Hund, 1 Tag fastend, 2057 Lymphkörperchen.

2. Vers. 10½ Kilo schwerer Hund, 1 Tag fastend, 1372 und 2050[1]) Lymphkörperchen.

3. Vers. 25 Kilo schwerer Hund, fastend, 2092, 3425 u. 2325[2]) Lymphkörperchen.

4. Vers. 18 Kilo schwerer Hund, 2 Tage fastend, 4294 Lymphkörperchen.

5. Vers. 11 Kilo schwere Hündin, wohlgenährt, trächtig, seit 2 Tagen fastend, 7210 Lymphkörperchen.

6. Vers. 8,2 Kilo schwere Hündin, 1 Tag fastend, 5915 Lymphkörperchen.

7. Vers. 9½ Kilo schwerer Hund, nach 2tägigem Fasten, 24 Stunden vor der Zählung aus dem Ductus gefüttert, 6481 Lymphkörperchen.

8. Vers. 9½ Kilo schwerer, alter Hund, 4 Stunden vor der Zählung aus dem Ductus gefüttert, 3294 Lymphkörperchen.

9. Vers. 9½ Kilo schwerer, 1½jähriger Hund, nach 2tägigem Fasten, 22729 Lymphkörperchen.

---

1) Zählungen getrennt durch 3 Stunden,

2) Zählungen getrennt durch 2, resp. 3 Stunden.

Diese Zahlen bewegen sich bis auf eine auf der Höhe von 2000—7000 Lymphkörperchen pro Cubikmillimeter Lymphe im Ductus thoracicus. Nur bei einem Hunde wurde im Hungerzustande eine weit höhere Zahl, nämlich 22000 verzeichnet.

Diesen Zahlen gegenüber seien die in 5 Injectionsversuchen erhaltenen angeführt.

1. Versuch (erster Versuch aus der vorausgehenden Reihe). 9½ Kilo schwerer Hund vor der Injection: 12 h. 3 m. = 2057 Lymphkörperchen. Nach der Injection (von 9 ccm Terpentin) 1 h. 7 m. = 1920
3 h. 25 m. = 1066
6 h. 30 m. = 825

Da in diesem Versuche die lange Dauer der Narkose und der Fesselung auf das Absinken der Lymphkörperchenzahl einen Einfluss haben konnte, so wurden die folgenden Versuche so angestellt, dass die Thiere nach der Injection von Terpentin im Käfig verblieben (zwei davon morphinisirt, die anderen ohne Narkose) und erst mehrere Stunden nach der Injection zu einer Zeit, wo die Leukocytose im Beginn oder auf der Höhe ihrer Entwicklung stand, aufgespannt, chloroformirt und bezüglich der Lymphkörperchenzahl im Ductus untersucht wurden. Diese Versuche ergaben:

2. Versuch. 10 Kilo schwerer Hund, seit 1½ Tag fastend.

10 h. Vorm. 11½ ccm Morphinlösung (4 Proc.) und hierauf je 0,3 ccm Terpentinöl in beide Hinterpfoten.

6 h. — m. Nachm.	im Ductus	1431 Lymphkörperchen
6 h. 15 m.	= =	1341 =
6 h. 20 m.	= =	1400 =

3. Versuch. 26 Kilo schwerer Hund, seit 1 Tag fastend.

6 h. 30 m. Vorm. 0,6 ccm Terpentin in beide Hinterpfoten.

12 h. 45 m. Mittags	im Ductus	7745 Lymphkörperchen
12 h. 55 m.	= =	8726 =
1 h. 10 m.	= =	9125 =

4. Versuch. 12,3 Kilo schwerer Hund.

9½ h. Injection von ½ ccm Terpentin in beide Hinterpfoten.

6 h. 30 m. Nachm	im Ductus	16460 Lymphkörperchen
6 h. 55 m.	= =	19699 =

5. Versuch. 15,7 Kilo schwerer Hund, 1½ Tag fastend.

10 h. 10 m. Vorm. morphinisirt (im Ganzen während des Tages 24 ccm 4 proc. Morphinlösung).
5 h. chloroformirt.
6 h. 50 m. im Ductus 15297

Das Ergebniss dieser Versuche ist ein zu inconstantes, um einen allgemeinen Schluss zu gestatten, nur sei bemerkt, dass die in der Mehrzahl der Versuche beobachtete Lymphkörperchenvermehrung mit einem Anstieg der gesammten Lymphmenge einherging, somit immerhin eine grössere Bedeutung beanspruchen kann.

Wie betreff der Vermehrung der Lymphe zeigte sich auch bei der Lymphzellenvermehrung ein bemerkenswerther Unterschied von peripherer und Gesammtlymphe.

Wie mitgetheilt, war im Stadium der sehr starken Zellenvermehrung in der peripheren Lymphe, wie sie gegen Ende unserer Versuche beobachtet wurde, die Hauptmasse der Zunahme durch polymorphkernige, resp. polynucleäre Leukocyten gebildet, wenn auch etwa der vierte Theil, also noch immer eine vermehrte Anzahl aus einkernigen, kleinen Lymphkörperchen bestand. Dem gegenüber bestand der Zuwachs an weissen Zellen der Ductuslymphe in der von mir gewählten Zeitperiode blos aus einkernigen Elementen mit rundem Kern, während die multinucleären Zellen der Leistenlymphe gänzlich fehlten. Diese verschwinden somit auf dem Wege zum Ductus thoracicus, sei es durch Zerfall, sei es durch Ablagerung in den eingeschalteten Lymphdrüsen. Die Lymphzellenvermehrung der Entzündungslymphe kann sonach nicht, wenigstens nicht unmittelbar, als Quelle der Leukocytenvermehrung im Blute in Betracht kommen.

3. Ist die Leukocytose im Blute Folge der beobachteten Veränderung der Gesammtlymphe?

Vor Erledigung dieser Frage sollte untersucht werden, ob im Allgemeinen beim Hungerthier einer gewissen Höhe der Leukocytenzahl im Blute eine bestimmte Zahl von Lymphkörperchen im Ductus thoracicus entspricht. Die daraufhin gerichteten, bei Hunden ohne oder vor der Injection ausgeführten Zählungen von Leukocyten und Lymphkörperchen gaben eine verneinende Antwort.

Versuch 1. 11 Kilo schwerer Hund, 2 Tage fastend (Chloroformnarkose).

Blut		Ductus thoracicus	
9 h. 15 m. Vorm.	5344 Leukocyten	10 h. 45 m.	7210 Lympkörperchen

Versuch 2. 18 Kilo schwerer Hund, 2 Tage fastend (Chloroformnarkose).

Blut		Ductus thor.	
7 h. 45 m.	7112 Leukocyten	10 h. — m.	4294

Versuch 3. 25 Kilo schwerer Hund, fastend (morphinisirt).

Blut		Ductus thor.	
9 h. 15 m.	11719	12 h. 45 m.	2092

Versuch 4. 9½ Kilo schwerer Hund, fastend (morphinisirt).

Blut		Ductus thor.	
8 h. 45 m.	13061	12 h. 3 m.	2057

Versuch 5. 9½ Kilo schwerer Hund, 2 Tage fastend (chlorof.).

Blut		Ductus thor.	
9 h. 45 m.	14767	11 h. 15 m.	22729

In diesen Zahlen tritt kein Parallelismus zwischen dem Gehalt des Blutes an Leukocyten und jenem der Lymphe an Lymphkörperchen hervor.

In Betreff der Frage nach einem Zusammenhange der experimentellen Leukocytose und den im vorigen Abschnitte berichteten Veränderungen der Lymphe während der Zeit nach einem entzündungserregenden Eingriff, ergaben die diesfälligen Zählungen in mehreren der schon angeführten Stichversuche, dass anscheinend der Vermehrung der Leukocyten im Blute eine Vermehrung der Lymphkörperchen im Ductus thoracicus entspricht.

In einem Versuche (26 Kilo schwerer Hund, 0,6 Terpentin um 6 h. 30 m. Vorm. injicirt) stieg die Zahl der Leukocyten im Blute von 14253 vor der Injection auf 44910 in der 7. Stunde nach der Injection; die kurz vor der letztangeführten Blutzählung vorgenommenen Lymphkörperchenzählungen im Ductus ergaben die relativ hohen Zahlen von 7700 bis 9100.

In dem 2. Versuch (12,3 Kilo schwerer Hund, ½ ccm Terpentin im Ganzen in beide Pfoten) wurden gezählt:

	Im Blute	In der Lymphe
vorher	12524 Leukocyten	
nachher	(8½ Stunden nach der Injection) 27192 Leukocyten.	9½ und 10 Stunden nach der Injection 16460 und 19699 Lymphkörperchen.

Im 3. Versuch (15,7 Kilo schwerer Hund, 0,6 ccm Terpentin) wurden gezählt:

	Im Blute	In der Lymphe
vorher	21336 Leukocyten	
nachher	(8½ Stunden nach der Injection) 30953 Leukocyten.	9 Stunden nach der Injection 15297 Lymphkörperchen.

Im 4. Versuch, bei welchem sich ohne Terpentininjection nach Blosslegung des Ductus thoracicus im Blute eine Leukocytose entwickelte (vor der Operation 14767, nach der Operation 26273 Leukocyten), hatte die ¾ Stunden vor der Blutzählung angestellte Zählung der Lymphkörperchen des Ductus die grosse Zahl von 22729 ergeben.

Es lag nahe, aus diesen Befunden den Schluss zu ziehen, dass die nach der Terpentininjection auftretende Vermehrung der Lymphe resp. der Lymphkörperchen in der Lymphe in einer ursächlichen Beziehung zu der Leukocytenvermehrung im Blute stehe und es erschien die Hoffnung berechtigt, dass in weiteren Versuchen die noch fehlenden Beweisglieder für diese Annahme sich würden erbringen lassen.

Die Fragen, die ich mir deshalb der Reihe nach vorlegte, waren: 1. Lässt sich nach der Terpentininjection ein gradweises Ansteigen der Lymphkörperchenzahl im Ductus beobachten, das der Steigerung der Leukocytenzahl im Blut vorangeht?

Die Anwort, die ein Versuch gab, in welchem bei einem durch 10 Stunden in tiefer Morphinnarkose gehaltenen Hunde, Zählungen in der Thoracicuslymphe und im Blute vorgenommen wurde, war wegen der nicht grossen Unterschiede der in verschiedenen Zeiten erhaltenen Zahlen keine ganz schlagende. Indessen geht denn doch aus letzteren hervor, dass eine Aenderung der Leukocytenzahlen im Blute einerseits, in der Lymphe andererseits sogar in entgegengesetztem Sinne möglich ist.

Der Versuch ergab nämlich ($9^1/_2$ Kilo schwerer, fastender Hund).

Lymphe		Blut	
vor der Injection		vor der Injection	
12 h. 3 m. Mittags	2057	8 h. 45 m.	13061
12 h. 3 m. Injection von 2 ccm Pinen.			
1 h. 7 m. Nachm.	1920		
3 h. 25 m. Nachm.	1105	3 h. 25 m.	14274
6 h. 30 m.	825	6 h. 30 m.	15280

Man sieht, dass die Zahl der Lymphkörperchen im Ductus eine Verminderung erfahren kann, während jene der Leukocyten im Blute noch um ein kleines ansteigt.

In demselben Sinne lässt sich folgender Stichversuch deuten, bei welchem blos nach der Terpentininjection Lymphkörperchen gezählt wurden und bei dem sich ergab, dass der über 200 Proc. betragenden Leukocytose im Blute ein Zustand von relativer Armuth der Gesammtlymphe an Lymphkörperchen vorausging.

Versuch. 10 Kilo schwerer Hund, seit $1^1/_2$ Tagen fastend.

Lymphe (Ductus)	Blut
	Vor der Injection
	9 h. 45 m. 10601 Leukocyten

10 h. tief morphinisirt, hierauf 0,6 ccm Terpentin, 6 h. Nachmittags chloroformirt und operirt.

Nach der Injection		Nach der Injection	
6 h. — m.	1431 Lymphkörperchen		
6 h. 15 m.	1341		
6 h. 20 m.	1341	6 h. 45 m.	35784 Leukocyten

Noch schlagender ist folgender Versuch:

Versuch. 25 Kilo schwerer Hund.

Lymphe (Ductus)		Blut	
		9 h. 15 m.	11719 Leukocyten
9½ h. morphinisirt und operirt.			
12 h. 45 m. Mittags	2092		
3 h. 20 m. Nachm.	3425	4 h. Nachm.	28418 Leukocyten
5 h. 20 m. =	2325	5 h. =	27553 =

Dieser Versuch, bei welchem während der Untersuchungszeit eine über 100 Proc. betragende Leukocytose im Blute auftrat, lehrte klar, dass das Auftreten von Leukocytose im Blute nicht oder nicht allein von einer merklich vermehrten Zufuhr von Lymphkörperchen durch den Ductus thoracicus bewirkt wird.

2. Noch unzweideutigere Resultate in diesem Sinne erhielt ich, als ich mit Rücksicht auf die letztangeführten Befunde untersuchte, ob eine Aenderung in der Leukocytenzahl des Blutes eintritt, wenn das Einströmen der Lymphe durch den Ductus thoracicus verhindert wird, sei es, dass man die Lymphe nach aussen ableitet, oder aber den Ductus unterbindet.

Die Beantwortung der ersten Theilfrage ist schon in dem Versuch, der als zweitletzter mitgetheilt worden ist, mitenthalten.

Während dieses Versuches waren innerhalb 6 Stunden 172 ccm Lymphe sammt den in derselben enthaltenen Lymphkörperchen verloren gegangen, trotzdem war jedoch noch während der Untersuchungszeit eine sehr bedeutende (über 200 Proc. betragende) Leukocytose im Blute eingetreten.

Und auch die Unterbindung des Ductus thoracicus ergab dasselbe Resultat, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht.

Versuch 1. 820 g schwerer Hund, nach 24stündigem Fasten.
Leukocytenzahl:

Im Blute = 23885.
Um 1 h. 30 m. Nachm. wird der freigelegte Duct. thor. unterbunden.
Um 11 h. 30 m. Nachts im Blute = 29461.
Am nächsten Tag wird der Hund in Narkose getödtet, die Section ergiebt starke Füllung des Ductus thoracicus unterhalb der Unterbindungsstelle und der Lymphgefässe des Peritoneums, namentlich gegen dessen Wurzeln hin.

Versuch 2. 6556 g schwerer Hund, durch 2 Tage hungernd.

Die Zählung der Leukocyten ergiebt:

9 h. 30 m. Vorm.	12211
10 h. — m. =	11808
12 h. Mittags wird der Duct. thor. unterbunden.	
5 h. 15 m. Nachm.	29819
Am nächsten Tag:	
10 h. 15 m. Vorm.	54212

Versuch 3. 7500 g schwerer Hund, seit 2 Tagen hungernd.

9 h. 50 h. Vorm.	11585 Leukocyten.
Hierauf morphinisirt:	
11 h. 30 m.	10556 =
12 h. 30 m. Ductus unterbunden. Er reisst jedoch unterhalb der Unterbindungsstelle.	
5 h. 30 m.	19681.

Versuch 4. 9500 g schwerer Hund, 2 Tage fastend.

7 h. 15 m. Vorm.	18786 Leukocyten
7 h. 30 m. wird der Hund gefüttert	
9 h. 30 m. chloroformirt. Ductus unterbunden.	
11 h. 15 m.	15492
7 h. 30 m.	63585.

Man sieht somit, dass Unterbrechung des Lymphzuflusses ins Blut auf dem Wege des Ductus thoracicus das Eintreten der Blutleukocytose nicht hindert. Durch dieses nicht vorauszusehende Resultat erhält die Frage nach dem Zustandekommen der Leukocytose ein wesentlich verändertes Ansehen.

Die einfache Thatsache, dass sich die Leukocytose in voller Intensität zu entwickeln vermag, auch wenn jede Beteiligung der Lymphgefässe ausgeschlossen ist, lehrt überzeugend, dass die Quellen, aus denen sie ihr Zellenmaterial schöpft, dieses letztere mit Umgehung der Lymphbahn an das Blut abzugeben vermögen.

Dem entspricht auch die Thatsache, dass jene farblosen Elemente, durch deren Anhäufung im Blute die Leukocytose vorwaltend zu Stande kommt, andere sind als jene, welche bei Vermehrung der Lymphkörperchenzahl in der Gesammtlymphe gefunden werden, nämlich in jener vorwiegend polymorphkernige, in dieser einkernige.

Wenn aber auch die Vermehrung der Leukocyten in der Lymphbahn bei dem Zustandekommen der allgemeinen Leukocytose nicht eine entscheidende Rolle spielt, so bleibt immer noch die Aufgabe

zu prüfen, ob nicht die allgemeine lymphagoge Wirkung der Reizstoffe auf einem mehr mittelbaren Wege, z. B. durch Veränderung in der Ernährung lymphbildender Organe mit der Vermehrung der weissen Blutzellen in Beziehung steht und noch wichtiger wird es sein, den Weg kennen zu lernen, auf dem die farblosen Elemente bei verschlossener Lymphbahn ins Blut gelangen.

XV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

49. Ueber die Eiweisskörper des Muskelplasmas.

Von

Dr. Otto v. Fürth.

Die Wirkung jener Muskelgifte, welche eine dauernde Veränderung der contractilen Substanz, sei es im Sinne eines Verlustes der Erregbarkeit, sei es im Sinne eines abnormen Ablaufes der Contraction oder bleibender Starre, veranlassen, giebt der Deutung Raum, dass es sich dabei um eine chemische Veränderung des anatomischen Substrats der Contraction, in erster Linie der Eiweisskörper des Muskels handelt. Versuche in dieser Richtung setzen eine genaue Kenntniss dieser Eiweissstoffe voraus. Wie die Durchsicht der Literatur lehrt, ist die Zahl der feststehenden einschlägigen Angaben keine allzugrosse. Insbesondere in den wichtigsten Arbeiten, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigen, jenen von Kühne und von Halliburton, treten betreffs entscheidender Punkte widersprechende Auffassungen hervor. Durch diesen Sachverhalt sah ich mich, als ich eine Untersuchung über die Wirkung Muskelstarre erzeugender Gifte in Angriff nahm, bald gezwungen, die Frage betreffend der Eigenschaften und gegenseitigen Beziehungen der Eiweisskörper des Muskels und zwar zunächst des Muskelplasmas, einer neuerlichen Bearbeitung zu unterziehen. Mit den Veränderungen der Eiweisskörper des Muskels durch chemische Agentien beabsichtige ich mich in einer weiteren Mittheilung zu beschäftigen.

Bevor ich auf die Besprechung des Gegenstandes eingehe, möchte ich einige Worte über die Terminologie desselben vorausschicken.

Kühne[1]), der Begründer dieses Kapitels der Physiologie, stellte dem spontan gerinnenden Bestandtheile des Muskelplasmas, dem

1) Monatsberichte der kgl. preuss. Akademie d. Wissensch. zu Berlin 1859. — Archiv f. Anat. u. Phys. 1859. — Myologische Untersuchungen. Leipzig 1860. — Untersuchungen über Protoplasma und die Contractilität. Leipzig 1864. — Lehrbuch der physiol. Chemie. Leipzig 1868.

Myosin, die Eiweisskörper des Muskelserums gegenüber und unterschied in dem Letzteren:

1. einen bei 45° ausfallenden Körper,
2. Kalialbuminat,
3. einen bei 70—75° coagulirenden Körper, das Serumalbumin.

Eine Reihe von Autoren, welche, auf dem von Kühne gewiesenen Wege fortschreitend, dieses Gebiet bearbeiteten, behielten diese Terminologie bei.

Halliburton[1]) gelangte in seiner umfassenden Untersuchung „On Muscle-Plasma" zur Aufstellung folgender chemischer Individuen:

1. Paramyosinogen, bei 47° gerinnend,
2. Myosinogen, bei 56° gerinnend.

Beide Körper zusammen bilden, unter gewissen Bedingungen, den spontan gerinnenden Antheil des Plasmas, das Myosin.

Diesen Substanzen gegenüber stehen die Bestandtheile des Muskelserums:

3. Myoglobulin, bei 63° gerinnend,
4. Myoalbumin, bei 73° gerinnend,
5. Albumose.

Ich werde mich zunächst der Terminologie Halliburton's bedienen, da dieselbe die Verschiedenheit der beiden Hauptbestandtheile des Muskelplasmas schärfer präcisirt.

Es sei mir gestattet, eine Uebersicht der Anordnung des Stoffes vorauszuschicken:

I. Gewinnung des Muskelplasmas.
II. Darstellung und Eigenschaften des Paramyosinogens.
III. Darstellung und Eigenschaften des Myosinogens.
IV. Die spontan gerinnenden Bestandtheile des Muskelplasmas.
V. Die übrigen Eiweisskörper: Albumin, Myoglobulin, Myoalbumose und das Myoproteïd des Fischfleisches.
VI. Quantitatives Verhältniss der Plasmaeiweisskörper.
VII. Ueberblick. Beziehungen der Eiweisskörper des Muskelplasmas zu einander und zum Myosin der Autoren.

I. Die Gewinnung des Muskelplasmas.

Das von mir angewandte Verfahren zur Bereitung des Plasmas schliesst sich in seinen Grundzügen der Methode an, die von Kühne angegeben, von Halliburton modificirt worden ist.

1) On Muscle-Plasma. Journ. of Physiol. VIII. 1887. — Proc. roy. soc. XLII. — Lehrbuch der chem. Physiologie und Pathologie, deutsch von Kaiser, Heidelberg 1893.

Als Versuchsthiere dienten, in der grossen Mehrzahl der Versuche, Kaninchen. Einige Versuche wurden an Hunden, Fischen und Fröschen ausgeführt.

Um blutfreies Muskelplasma von Kaninchen zu gewinnen, wurde denselben zunächst 250—400 ccm physiologischer Chlornatriumlösung von 35—40° durch die Vena jugularis eingeflösst. Wird ein zu rasches Einströmen vermieden, so vertragen die Thiere die Infusion dieses Flüssigkeitsquantum ganz gut, nur stellt sich nach der Eingiessung von 100 bis 200 ccm in der Regel ein Zittern der gesammten Musculatur ein, welches sich später zu einem intensiven Schwirren steigert. Tritt stärkere Arhythmie oder Verlangsamung der Herzaction ein, so wird die Infusion für die Dauer einiger Minuten unterbrochen.

Nach vollendeter Infusion schreitet man zur Verblutung; es ist zu beachten, dass dieselbe zu einer Zeit eingeleitet werden soll, wo die Herzaction noch kräftig ist. Während das Blut ausströmt, wird gewärmte Chlornatriumlösung, nunmehr aber möglichst schnell, durch die Jugularvene nachfliessen gelassen und gleichzeitig die Herzaction durch energische Thoraxmassage gefördert. Der Tod tritt nun bald ein, gewöhnlich unter mehr oder minder heftigen clonisch-tonischen Krämpfen, doch gelingt es meist noch vorher, 300—600 ccm der Salzlösung einzuflössen.

Sofort nach dem Tode wird das Abdomen eröffnet, die Aorta abdominalis freipräparirt und in dieselbe, unterhalb des Abganges der Nierenarterien, eine Canüle in der Richtung des Blutstromes eingebunden. Eine andere Canüle wird in der Vena cava inferior fixirt. Mittelst einer grossen, 250 ccm fassenden Bürette wird nun ein Strom physiologischer Chlornatriumlösung in die untere Körperhälfte so lange getrieben, bis eine ganz klare Flüssigkeit aus der unteren Hohlvene abfliesst. Abwechselnde Beuge- und Streckbewegungen, mit den hinteren Extremitäten des Thieres ausgeführt, beschleunigen die Durchschwemmung.

Gewöhnlich genügt es, 600—1200 ccm der Chlornatriumlösung durch die Aorta einzugiessen; zuweilen verbraucht man aber über 2000 ccm.

Die Muskeln, welche ödematös, und mit Ausnahme der rothen Muskeln, von wachsartiger Blässe sind, werden sogleich mit dem Wiegemesser zerkleinert. Die Benutzung einer Fleischhackmaschine empfiehlt sich weniger, da durch dieselbe die Muskelbündel mehr gequetscht und gezerrt, als durchschnitten werden, während es gerade hier darauf ankommt, das Austreten des Muskelplasmas aus den Sarcolemmschläuchen zu ermöglichen.

Die möglichst fein zerhackten Muskeln werden mit 0,6 proc. Chlornatriumlösung, oder ohne dieselbe, unter Zusatz von Bimstein verrieben. Der Muskelbrei wird entweder sofort oder nach längerem Stehen im Eisschranke, je nach der Versuchsanordnung, in ein starkes Colirtuch eingeschlagen und mittelst einer grossen eisernen Tincturenpresse einem langsam gesteigerten Drucke unterworfen. Die aufgefangene Flüssigkeit wird durch ein grosses Faltenfilter gegossen und entweder sofort verarbeitet, oder aber bis zur Verarbeitung im Eisschranke aufbewahrt.

Das beschriebene Verfahren weicht in einigen wesentlichen Punkten von der von Halliburton geübten Methode ab.

1. Bezüglich des Vorganges bei der Ausblutung. Halliburton hat die Thiere direct durch Verblutung aus der Carotis getödtet und sodann von der Aorta abdominalis aus die untere Körperhälfte mit physiologischer Chlornatriumlösung durchspült. Dieses wesentlich einfachere Verfahren hat mich nicht zum Ziele geführt, insofern es mir auf diesem Wege nicht gelang, die unteren Extremitäten vollständig vom Blute zu befreien.

2. Kühne legte grossen Werth darauf, dass die Plasmabereitung bei niedriger Temperatur durchgeführt werde. Wie allgemein bekannt, setzte er die Muskeln entbluteter Frösche einer Temperatur von —5 bis —7° aus; die gefrorene Masse wurde in der Kälte zerkleinert und ausgepresst; unter Beobachtung einer Reihe von Cautelen gelang es Kühne, ein Plasma zu erhalten, dessen Temperatur nicht über 0° angestiegen war. — Halliburton arbeitete ebenfalls unter Kälteanwendung. Die Ausspülung des Blutes ward mit kalter Chlornatriumlösung vorgenommen; die Muskelstücke wurden in einer Kältemischung zum Gefrieren gebracht, in der Kälte zerkleinert und ausgepresst. — Nach einer Anzahl orientirender Versuche sah ich mich veranlasst, auf die Anwendung der Kälte ganz zu verzichten und von dieser erheblichen Complication der Versuchsanordnung abzustehen, da sich das mit dem Kälteverfahren bereitete Plasma nicht anders verhielt, als das ohne Kälteanwendung hergestellte.

3. Wahl des Extractionsmittels. Danilewsky hatte zur Extraction 12—15 Proc. Chlorammoniumlösung empfohlen; auch Kühne, Chittenden und Wyckoff-Cummins, Whitfield u. A. bedienten sich dieses Extractionsmittels. Halliburton dagegen arbeitete mit Lösungen von Chlornatrium von 10 Proc., Magnesiumsulfat von 5 Proc. und halbgesättigter Lösung von schwefelsaurem Natron. Ich habe auf jenes Lösungsmittel zurückgegriffen, dessen sich Kühne in der ersten seiner grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiete bediente, die physiologische Chlornatriumlösung. Ich werde Gelegenheit haben, nachzuweisen, dass jene concentrirteren Salzlösungen, insbesondere aber das Chlorammonium, den Eiweisskörpern des Muskels gegenüber durchaus nicht die Rolle indifferenter Extractionsmittel spielen; während dagegen die physiologische Chlornatriumlösung die Vortheile physiologischer und chemischer Indifferenz mit einem ausreichenden Extractionsvermögen in Bezug auf die hier in Betracht kommenden Körper vereinigt. Dies ergiebt sich aus der Thatsache, dass ein mit 0,6 proc. Chlornatriumlösung zweimal extrahirter Muskel an Ammoniumchlorid nur noch Spuren Eiweiss abgiebt.

Das beschriebene Verfahren der Plasmabereitung ist, bei gehöriger Vorbereitung und wenn man sich mit der Gewinnung kleiner Quantitäten begnügt, in relativ kurzer Zeit durchführbar. Es ist wiederholt gelungen, die ganze Manipulation innerhalb 25—30 Minuten nach dem Tode des Thieres zu vollenden, trotzdem ich gerade bei diesen Versuchen unter Kälteanwendung arbeitete, das Blut mit gekühlter Chlornatriumlösung ausspülte, die Muskeln in der Kälte (mit Hülfe von Kältemischungen) zerkleinerte und auspresste.

Das Verfahren giebt bei Versuchen an grossen, ausgewachsenen Kaninchen ein von Blut ganz freies Plasma. Dasselbe ist von gelblichrother Farbe, dünnflüssig, von neutraler, schwach alkalischer oder schwach sauerer Reaction. Die ersten Portionen, die aus dem Muskelbrei ausgepresst werden, sind immer opalescent. Die Trübung lässt sich durch Filtration in keiner Weise beseitigen. Lässt man aber die gepressten Muskeln einige Zeit lang in der Presse, so gelingt es fast immer, durch weiteres Anziehen zum Schlusse eine Portion wasserhellen Plasmas zu gewinnen.

Bei Hunden gelingt es ebenfalls, allerdings erst nach Anwendung sehr grosser Mengen Chlornatriumlösung, das Blut aus den Muskeln auszuwaschen. Das erhaltene Muskelplasma ist aber dunkel, bräunlich gefärbt, entsprechend der viel intensiveren Eigenfärbung des Hundemuskels.

Die Untersuchung wurde auch auf die Muskeln von Fischen ausgedehnt. Auch hier gelingt die Bereitung blutfreien Muskelplasmas ohne besondere Schwierigkeiten. Der Vorgang ist folgender: Der Fisch wird decapitirt, sodann die Aorta descendens auf der Schnittfläche in der Nachbarschaft der Wirbelsäule aufgesucht und mit einer Canüle armirt. Durch dieselbe wird aus einer Bürette physiologische Chlornatriumlösung eingegossen. Die Flüssigkeit kommt an der Schnittfläche der querdurchtrennten Rückenmusculatur, sowie in dem eröffneten Cavum peritonei zum Vorschein. Aus einem durch die Leber geführten Schnitte sickern dichtgedrängt Tropfen heraus. Die abfliessende Flüssigkeit erweist sich nach einiger Zeit als nahezu farblos.

II. Das Paramyosinogen (*Halliburton*).

Die Bezeichnung rührt von Halliburton her, welcher der Meinung war, dieser Körper sei neben dem Myosinogen die Muttersubstanz des Muskelgerinnsels, des Myosins.

Zur Darstellung dieses Körpers bediente er sich der Methode der fractionirten Fällung mit Natriumchlorid oder Magnesiumsulfat. Von seinem, mit 10 proc. Natriumchlorid-, 5 proc. Magnesiumsulfat- oder halbgesättigter Natriumsulfatlösung bereiteten Muskelplasma ausgehend, versetzte er:

je 100 ccm mit 50 g krystall. Magnesiumsulfat oder
= 100 = = 26 g = Natriumchlorid.

Auf diese Weise erhielt er einen Niederschlag von Paramyosinogen. Er charakterisirt das Paramyosinogen folgendermaassen: Seine Lösung coagulirt bei 47°. Durch Diffusion erfolgt Fällung; der Niederschlag ist unlöslich in 10proc. Kochsalzlösung. Essigsäure bewirkt keinen Niederschlag (Gegensatz zum Myosinogen); ebensowenig Myosinferment (s. u.). Der durch Natriumchlorid oder Magnesiumsulfat bewirkte Niederschlag wird bei längerem Waschen mit gesättigten Solutionen dieser Salze unlöslich.

Darstellung.

Ich bediente mich zur Darstellung des Paramyosinogens zweier Methoden: der Dialyse und der fractionirten Fällung mit Ammonsulfat. Das als Ausgangsmaterial dienende Muskelplasma darf kein lösliches Myogenfibrin enthalten (siehe unten), d. h. es darf auf 40° erhitzt keinen Niederschlag geben. Ist lösliches Myogenfibrin vorhanden, so muss dasselbe durch Erhitzen des Plasmas auf 40° entfernt werden.

A) Dialyse. Plasma wird in Pergamentschläuchen 12 bis 24 Stunden gegen fliessendes Wasser und ebenso lange gegen destillirtes Wasser diffundiren gelassen. Am Boden der Schläuche setzt sich ein reichlicher Niederschlag ab; derselbe wird abfiltrirt, so lange mit destillirtem Wasser gewaschen, bis das Waschwasser eiweissfrei ist; sodann in der Lösung irgend eines Neutralsalzes, zumeist einer 10—15 proc. Ammoniumchloridlösung aufgeschwemmt. Nur ein Theil des Niederschlages geht in Lösung; dieselbe enthält ausser Paramyosinogen keinen anderen Eiweisskörper.

B) Fractionirte Fällung mit Ammonsulfat. Plasma wird abgemessen und mit einer solchen Menge einer gesättigten Ammonsulfatlösung versetzt, dass auf je 2 ccm Plasma 1,5 ccm der Salzsolution entfallen. Man erhält so ein Gemenge, dessen Procentgehalt an Ammonsulfat 23 Proc. beträgt. Es entsteht ein flockiger Niederschlag, der sich klar absetzt; er wird abfiltrirt und mit Ammonsulfatlösung von 23 Proc. ausgewaschen, sodann zwischen Filtrirpapier scharf abgepresst und in physiologischer Chlornatriumlösung aufgeschwemmt. Ein nicht unbedeutender Theil des Niederschlages bleibt ungelöst. Die filtrirte Lösung ist opalescent. Dieselbe wird abermals mit Ammonsulfat auf 23 Proc. versetzt und der frühere Vorgang wiederholt; um sicher zu sein, dass der Niederschlag nicht noch Reste anderer Eiweisskörper enthalte, wird eventuell die Salzfällung noch einmal vorgenommen. Die Ausbeute ist stets eine relativ geringe, im Verhältniss zur Reichlichkeit des ersten Nieder-

schlages, da bei jeder Fällung ein Theil des Niederschlages unlöslich wird. Es empfiehlt sich, die ganze Manipulation möglichst schnell durchzuführen und namentlich die abfiltrirten Niederschläge alsbald wieder in Lösung zu bringen. Es geschah mir wiederholt, dass nahezu der ganze, über Nacht auf dem Filter verbliebene Niederschlag unlöslich ward, trotzdem ich die Vorsicht gebrauchte, die Manipulationen durchwegs bei niedriger Temperatur vorzunehmen.

Eigenschaften.

1. Eine klare Paramyosinogenlösung trübt sich spontan bei längerem Stehen und setzt einen flockigen Niederschlag ab. Je höher die Temperatur, desto schneller geht die Bildung des Niederschlages vor sich. Bei 32—35^0 beginnt dieselbe meist nach 2—3 Stunden. Der Niederschlag ist unlöslich in Neutralsalzen und Calciumchlorid, schwer löslich in Ammoniak, Natronlauge und starker Essigsäure. Derselbe zeigt die Eigenschaften coagulirter Eiweisskörper. Die Umwandlung kann eine vollständige sein. Ich sah, dass eine Paramyosinogenlösung, die 24 Stunden lang bei 32—35^0 erhalten wurde, alles Eiweiss bis auf einen ganz geringen Rest abschied.

Halten wir diese Erscheinung zusammen mit der Beobachtung, dass auch ein Niederschlag von Paramyosinogen, sei es durch Salzfällung oder durch Dialyse entstanden, sich allmählich in coagulirtes Eiweiss umwandelt, so ergiebt sich daraus der Schluss, dass das Paramyosinogen in hohem Grade die Tendenz habe, sich schon bei gewöhnlicher Temperatur in eine fibrinähnliche Modification umzuwandeln. Ich will dieselbe fortan, aus später zu erörternden Gründen, Myosinfibrin nennen.

2. Aus dem über die Darstellungsmethoden Gesagten geht hervor, dass das Paramyosinogen durch Diffusion fällbar ist. Halliburton, der diese Eigenschaft festgestellt hat, bemerkt, der Diffusionsniederschlag sei in Natriumchloridlösung von 10 Proc. unlöslich. Ich konnte mich im Gegensatze zu dieser Beobachtung davon überzeugen, dass ein Theil des Diffusionsniederschlages in Neutralsalzen löslich bleibt, während ein anderer Theil desselben allerdings die Eigenschaften des coagulirten Eiweisses zeigt. Diese Erscheinung erklärt sich aus der eben besprochenen Neigung des Paramyosinogens, sich in Myosinfibrin umzuwandeln.

3. Eine Paramyosinogenlösung trübt sich bei schnellem Erhitzen zwischen 44—47^0 und giebt zwischen 47—50^0 einen Niederschlag, der zuerst feinflockig, später grobflockig ist und sich gut absetzt. Wird die Lösung einige Minuten lang bei 50^0 erhalten, so

ist die Fällung eine vollständige. Bei kurzdauerndem Erhitzen kann eine geringe Menge des Körpers der Fällung bei 50° entgehen. Dieser Eiweissrest scheidet sich zwischen 50—53° ab.

Ist die Paramyosinogenlösung noch mit anderen Eiweisskörpern verunreinigt, so giebt sie, nach Entfernung des bei 50° entstandenen Niederschlags, bei weiterem Erhitzen noch einen spärlichen Niederschlag, und zwar meist erst zwischen 60—70°, welche Fällungstemperatur stark verdünnten Myosinogenlösungen entspricht.

4. Verhalten zu Neutralsalzen. Ammonsulfat fällt Paramyosinogen bei genügendem Zusatze völlig. Die Fällungsgrenzen dieses Salzes wurden durch zahlreiche Serienversuche nach der von Kauder[1]) geübten Methode festgestellt. Die Fällung beginnt je nach der Concentration bei einem Salzgehalte von 12 bis höchstens 17 Proc. Dieselbe ist bei 24 Proc. bis auf sehr geringe Reste, bei 28 Proc. vollständig beendet.

Auch durch Natriumchlorid und Magnesiumsulfat wird das Paramyosinogen abgeschieden. Nach Halliburton bedarf es zum Beginn der Fällung

auf 100 ccm seines Salzplasma 15 g Natriumchlorid oder 30 g Magnesiumsulfat,

zur vollständigen Fällung

auf 100 ccm Plasma 26 g Natriumchlorid oder 50 g Magnesiumsulfat.

Die durch Neutralsalze in einer Paramyosinogenlösung bewirkten Niederschläge büssen, bei längerem Stehen, ihre Löslichkeit in Salzsolutionen ein.

5. Verhalten zu Säuren. Sowohl Essigsäure, als auch Mineralsäuren geben in einer Paramyosinogenlösung einen weissen flockigen Niederschlag. In sehr verdünnten Lösungen entsteht nur eine Trübung, welche sich, bei längerem Stehen, zu einem Niederschlage ballen kann. Der Niederschlag ist im Säureüberschusse unschwer löslich, ebenso in starken Alkalien, unlöslich in Neutralsalzen.

Halliburton giebt an, das Paramyosinogen sei durch Essigsäure nicht fällbar und betont diese Eigenschaft als Hauptmerkmal zur Unterscheidung desselben vom Myosinogen. Zur Erklärung dieses Widerspruches möchte ich erwähnen, dass man zu stark verdünnten Paramyosinogenlösungen Essigsäure nur sehr vorsichtig hinzufügen darf, um einen Niederschlag zu erzielen, sonst löst sich derselbe sofort im Ueberschusse der Säure. Es entspricht dieses Verhalten der Globulinnatur des Paramyosinogens.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 411.

6. Verhalten zu Kohlendioxyd. Kohlendioxyd, in eine Paramyosinogenlösung eingeleitet, erzeugt nach einiger Zeit einen flockigen Niederschlag, der in Neutralsalzen unlöslich, in Natronlauge und Ammoniak leicht löslich ist.

7) Mit Natronlauge erwärmt, giebt Paramyosinogen eine klare Flüssigkeit von der gewöhnlichen Albuminatbeschaffenheit; der Zusatz von Ammoniumchlorid bewirkt, im Gegensatze zum Myosinogen, keine Fällung.

8. Paramyosinogenlösung, mit dem 3—4fachen Volumen Alkohol von 95 Proc. versetzt, giebt einen flockigen Niederschlag, der, unmittelbar nach der Fällung grösstentheils wieder auf Zusatz von Wasser in Lösung geht. Nach einiger Zeit aber hat der Niederschlag seine Löslichkeit eingebüsst, ein Verhalten, das wir zur Trennung des Paramyosinogens vom Myosinogen verwerthen können.

9. Aether bewirkt Fällung, Chloroform die Bildung fädigmembranöser Gerinnsel.

III. Das Myosinogen (*Halliburton*).

Zur Darstellung dieses Körpers bediente sich Halliburton der fractionirten Fällung mit Magnesiumsulfat: Je 100 ccm Plasma werden mit 50 g krystallisirten Magnesiumsulfats versetzt; es entsteht ein Niederschlag von Paramyosinogen; derselbe wird abfiltrirt und das Filtrat mit soviel Magnesiumsulfat versetzt, dass auf je 100 ccm Flüssigkeit 94 g des Salzes kommen. Es entsteht ein Niederschlag von Myosinogen, der durch 3—4maliges Waschen mit saturirter Magnesiumsulfatlösung gereinigt wird.

Bezüglich der Eigenschaften des Myosinogens führt Halliburton folgendes an: das Myosinogen gehört zu den Globulinen, die Lösung coagulirt bei 56°. Wird dieselbe jedoch mit Wasser verdünnt oder mit Myosinferment[1]) versetzt, so erfolgt Coagulation, am schnellsten bei 35 bis 40°; so giebt eine Lösung

mit Wasser verdünnt: geringe Gerinnung nach 24 Stunden bei 35°,
= Myosinferment: = = 2 = = 35°

Da das Paramyosinogen aus seinen Lösungen durch Myosinferment nicht gefällt wird, schliesst Halliburton, das Paramyosinogen sei der unwesentliche, das Myosinogen der wesentliche Bestandtheil des Muskelgerinnsels.

Eine Myosinogenlösung ist durch Magnesiumsulfat und Natriumchlorid vollständig fällbar, und zwar wird sie

zum Theil gefällt durch Magnesiumsulfat 60 Proc. oder Natriumchlorid 30 Proc.

1) Das Myosinferment wurde von Halliburton, analog dem Schmidt-schen Verfahren zur Darstellung des Fibrinfermentes, derart bereitet, dass Muskeln Monate lang unter Alkohol aufbewahrt, dann über Schwefelsäure getrocknet und mit Wasser extrahirt wurden.

vollständig gefällt durch Magnesiumsulfat 94 Proc. oder Natriumchlorid 36 Proc.

Eine Myosinogenlösung wird durch Säuren, z. B. Essigsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Oxalsäure gefällt; der Niederschlag ist im Ueberschuss der Säure löslich.

Darstellungsmethoden.

Zur Reindarstellung des Myosinogens gelangte ich nach verschiedenen Methoden. Hat man die Muskeldurchspülung mit Chlornatriumlösung lange genug fortgesetzt, so erhält man oft albuminfreies Plasma, das man daran erkennt, dass es kein jenseits 70° coagulirendes Eiweiss enthält. Solches albuminfreies Muskelplasma diente mir im Allgemeinen als Ausgangsmaterial zur Reindarstellung des Myosinogens.

1. Darstellung durch Dialyse. Es wird frisch bereitetes Muskelplasma in käuflichen Dialysirschläuchen 12—24 Stunden lang gegen fliessendes Wasser, sodann ebenso lang gegen destillirtes Wasser dialysirt. Ein Rest des Paramyosinogens entgeht der Fällung (wahrscheinlich wird in der salzfreien Flüssigkeit dieses Globulin durch das Myosinogen in Lösung gehalten). Zur Beseitigung desselben wird die Flüssigkeit kurze Zeit auf 52° erhitzt. Es entsteht ein nicht unansehnliches Coagulum, welches abfiltrirt wird. Das wasserhelle, goldgelbe Filtrat ist reine salzfreie Myosinogenlösung.

2. Darstellung durch Coagulation in der Wärme. Wenn man auf die Befreiung des Myosinogens von Extractivstoffen und Salzen verzichtet, kann man, von albuminfreiem Plasma ausgehend, in sehr einfacher Weise durch Erhitzen desselben auf 52° und Abfiltriren des entstandenen Niederschlages eine Lösung erhalten, welche ausser Myosinogen keinen anderen Eiweisskörper enthält.

3. Darstellung durch Ammonsulfatfällung. Da die Fällungsgrenzen des Myosinogens wesentlich höher liegen, als jene des Paramyosinogens und des löslichen Myogenfibrins (s. u.), — die Fällung beginnt erst bei einem Salzgehalt von 26 Proc. — so fällt man zunächst das albuminfreie Muskelplasma mit $1^1/_4$ seines Volums gesättigter Ammonsulfatlösung, entsprechend einem Salzgehalte von 29,1 Proc. Es entsteht ein reichlicher Niederschlag, der sich nach einiger Zeit absetzt. Die darüber stehende klare gelbe Flüssigkeit hebert man nach dem Absetzen ab und sättigt sie durch in Substanz eingetragenes pulverisirtes Ammonsulfat. Der reichliche Niederschlag wird abfiltrirt, mit saturirter Ammonsulfatlösung gut ausgewaschen, zwischen Filtrirpapier scharf abgepresst, endlich in Wasser wieder gelöst. Die Lösung erfolgt leicht und in der Regel vollständig, die

klare goldgelbe Lösung enthält neben dem Myosinogen einen bei niedrigerer Temperatur coagulirenden Eiweisskörper (lösliches Myogenfibrin), von dem sie durch Erhitzen auf 40° befreit wird.

Auch aus einem Muskelplasma, welches Albumin enthält, gelingt es, das Myosinogen zu isoliren.

4. Darstellung durch combinirte Natriumchlorid-(Magnesiumsulfat-)fällung und Coagulation in der Wärme. Muskelplasma wird mit feingepulvertem Natriumchlorid oder Magnesiumsulfat unter Umrühren gesättigt; der Niederschlag, bestehend aus Paramyosinogen, löslichem Myogenfibrin und einem Theile des Myosinogens, wird abfiltrirt, das Albumin bleibt im Filtrate. Der Niederschlag wird mit einer saturirten Lösung desselben Salzes gut ausgewaschen, abgepresst und wieder in Wasser gelöst. Ein Theil des Niederschlages bleibt ungelöst. Die Lösung des Niederschlages enthält ein Gemenge von Myosinogen, Paramyosinogen und löslichem Myogenfibrin. Durch Erhitzen auf 52° und Abfiltriren des entstandenen Coagulums wird das Myosinogen isolirt. Diese Methode gewährt eine viel geringere Ausbeute als die Verfahren 1., 2. u. 3., da die Fällung des Myosinogens durch Natriumchlorid oder Magnesiumsulfat eine sehr unvollständige ist.

Zum Schlusse sei noch ein Verfahren erwähnt, welches die Möglichkeit gewährt, aus einem beliebigen Plasma Myosinogen rein zu gewinnen.

5. Darstellung durch Alkoholfällung. Plasma wird mit dem 3fachen Volumen 92 proc. Alkohols versetzt. Es entsteht ein reichlicher, grobflockiger Niederschlag, der sich am Boden absetzt. Derselbe wird nach 12—24 Stunden abfiltrirt und auf dem Filter mit 92proc. Alkohol gut ausgewaschen; sodann vom Filter genommen und mit Wasser verrieben. Das Albumin und das Paramyosinogen haben beim langen Verweilen unter Alkohol ihre Löslichkeit in Wasser ganz eingebüsst. Auch ein Theil des Myosinogens ist unlöslich geworden. Ein Theil desselben ist aber der Coagulation entgangen und wird von Wasser wieder aufgenommen. Auch hier muss man die Myosinogenlösung noch über 40° erhitzen, um das lösliche Myogenfibrin, das sich in der Lösung jedes Myosinogenniederschlages findet, zu beseitigen.

Eigenschaften.

1. Die Lösung des Myosinogens ist ganz klar, von goldgelber Farbe, neutral. Sie giebt die allgemeinen Farben- und Fällungsreactionen der Eiweisskörper.

2. Beim Stehen geht das gelöste Myosinogen in einen Eiweisskörper von ganz anderen Eigenschaften über, welcher durch verschiedene Einflüsse schon bei Zimmertemperatur, sicher und vollständig aber durch Erhitzen auf 40° zur Abscheidung gebracht werden kann. Auf diesen Körper, das lösliche Myogenfibrin, soll weiter unten näher eingegangen werden.

3. Die eigentliche Coagulationstemperatur des Myosinogens bei schnellem Erhitzen liegt zwischen 55—65°.

Eine reine, salzfreie, mässig concentrirte Myosinogenlösung zeigt bei schnellem Erhitzen folgendes Verhalten: Etwa bei 50° beginnt sie sich zu trüben; bei 52—56° zeigt sie einen Niederschlag.

Was die Beschaffenheit des Hitzecoagulums betrifft, so sei bemerkt, dass in concentrirten Lösungen ein compacter elastischer Kuchen entsteht, der die ganze Füssigkeit erstarren macht. Zu einer so mächtigen Ausscheidung kommt es jedoch nicht unter 55°. Erst bei dieser Temperatur fällt das Eiweiss massenhaft aus, während zwischen 52—55° nur ein flockiger Niederschlag entsteht. Halliburton betont die klebrige Beschaffenheit des Myosinogenniederschlages, im Gegensatze zu der flockigen Paramyosinogenfällung; ich konnte diesen Gegensatz nicht constatiren.

Salzlösungen können, wenn wir von dem später zu beschreibenden Einflusse auf die Bildung von Myogenfibrin absehen, den Coagulationspunkt nur um einige Grade herabdrücken.

Welches ist die obere Grenze für die Hitzefällung des Myosinogens? Zur exacten Beantwortung dieser Frage schlug ich folgenden Weg ein:

Eine grössere Anzahl von Eprouvetten wurde mit je 5 ccm einer reinen, salzfreien Myosinogenlösung beschickt. Sämmtliche Proben wurden gleichzeitig in einem grossen Wasserbade gleichmässig erwärmt. Sobald eine gewünschte Temperaturstufe erreicht war, wurde die Temperatur einige Minuten lang auf derselben gehalten. Sodann ward eine von den Proben aus dem Wasserbade entfernt, während die übrigen in demselben verblieben und auf die nächst höhere Stufe erhitzt wurden. Nach kurzem Verweilen bei dieser Temperatur ward abermals eine Eprouvette entfernt, u. s. w. — Nun wurde das in der Probe entstandene Coagulum abfiltrirt und das Filtrat gekocht. Aus der Reichlichkeit des entstandenen Niederschlages konnte ich mir ein Urtheil darüber bilden, wie weit die Fällung bei der jeweiligen Temperaturstufe fortgeschritten war und die obere Grenze der Hitzefällung in genauer Weise feststellen.

Ich habe, um die beim Versuche mitspielenden Zufälligkeiten zu vermeiden, eine grössere Anzahl ähnlicher Serienversuche angestellt. Dabei wurde die Concentration der Myosinogenlösungen entsprechend variirt, sowie der Einfluss des Zusatzes von Neutralsalzen beachtet.

Das Ergebniss dieser Versuche war ganz constant Folgendes: Gleichviel, ob die Fällung oberhalb oder unterhalb 55° beginnt, coagulirt die Hauptmasse des Myosinogens zwischen 55—60°. Ein immerhin nicht unbedeutender Rest fällt zwischen 60—65° aus. Bei 65° entgeht nur eine minimale Eiweissmenge der Fällung. Dieselbe gelangt erst zwischen 65 bis 70° zur Abscheidung.

Ausnahmsweise habe ich in einem Falle bemerkt, dass die Fällung bei 58° eine vollständige war.

Der Grund des weiten Spatiums, innerhalb dessen die Fällung durch Wärmecoagulation vor sich geht, liegt in der durch die Coagulation bedingten Abnahme der Eiweissconcentration. Ich hatte wiederholt Gelegenheit zu bemerken, dass der Coagulationspunkt einer Myosinogenlösung, nach Maassgabe ihrer relativen Verarmung an Eiweiss, bis gegen 65° hinaufrücken kann.

Es drängt sich die Frage auf, ob es denn möglich sei, bei lange anhaltendem Erhitzen auf der unteren Grenze, also in der Nähe von 55°, das Myosinogen vollständig aus seinen Lösungen zu fällen.

Ein Beispiel möge hier Platz finden.

Eine Myosinogenlösung wird in einem grossen Wasserbade auf 56° erhitzt und diese Temperatur mit Hülfe eines Thermoregulators constant erhalten. Nach 24 Stunden wird das entstandene Coagulum abfiltrirt. Die Untersuchung einer Probe des Filtrates ergiebt, dass dasselbe noch immer bedeutende Mengen Myosinogen enthält. Der Coagulationspunkt ist auf 60° hinaufgerückt, was wir, dem oben Gesagten zufolge, auf die relative Eiweissverarmung der Lösung beziehen dürfen. Das Filtrat wird also bei 56° weiter erhitzt. Dasselbe bleibt 1—2 Stunden lang klar; dann trübt es sich wieder, und es bildet sich abermals ein Niederschlag, der sich netzartig am Boden des Gefässes absetzt. Nach 48 Stunden wird derselbe abfiltrirt. Das Filtrat erweist sich nunmehr als eiweissfrei. Ich vermuthe, dass die schliessliche Fällung der Myosinogenreste durch die Zunahme der Concentration der Lösung unterstützt wird.

Ich habe eine Anzahl ähnlicher Versuche ausgeführt und mich von der Regelmässigkeit dieses Verhaltens überzeugt. Es ist daraus zu ersehen, dass man es hier mit einem einheitlichen Körper und nicht etwa mit 2 Individuen, wie es Halliburton annahm (Myosinogen und Myoglobulin), zu thun hat.

Es bedarf wohl kaum der Erwähnung, dass man die zur completen Fällung erforderliche Zeit entsprechend abkürzen kann, wenn man die Temperatur, statt auf 55°, auf einer höheren Stufe constant erhält; doch ist z. B. die Fällung nach 3stündigem Erhitzen auf 63° noch nicht vollendet.

Ich habe in einem Falle quantitativ festgestellt, wie viel Procent des in einer Lösung enthaltenen Myosinogens bei 24stündigem Erhitzen auf 52—56° zur Ausfällung gelangen. 2 Parallelproben ergaben die Werthe von 80.15 Proc. und 81.84 Proc.

4. Verhalten bei der Diffusion. Das Myosinogen ist durch Diffusion nicht fällbar. Es steht dies mit der Meinung Halliburton's, das Myosinogen gehöre zu den Globulinen, im Widerspruche.

Es könnte vielleicht der Einwand erhoben werden, das nach vollendeter Diffusion in Lösung gebliebene Myosinogen sei nichts weiter, als ein der Fällung entgangener Rest derselben. Dem entgegen möchte ich Folgendes erwähnen. Bei Fällung irgend eines Globulins durch Diffusion geschieht es allerdings nicht selten, dass ein geringer Rest desselben in Lösung bleibt und durch noch so lange fortgesetzte Diffusion nicht ganz zur Ausfällung gebracht werden kann. Beim Myosinogen ist aber die Menge des spontan ausfallenden Eiweisskörpers stets ausserordentlich viel geringer, als die des gelöst bleibenden Antheils.

Um mich sicher zu stellen, dass die Diffusionsfällung eine vollständige ist, pflegte ich so vorzugehen, dass ich das vom Niederschlag getrennte Filtrat mit Silbernitrat prüfte und die Diffusion so lange fortsetzte, bis dasselbe mit Silbernitrat keinen Niederschlag mehr gab.

Dieser Vorgang wird durch die Eigenschaft des Myosinogens ermöglicht, mit Schwermetallsalzen keine Fällung zu geben (s. u.). Ich konnte mir also leicht die Ueberzeugung verschaffen, dass die Dialyse ad maximum durchgeführt worden war, da der negative Ausfall der Silbernitratreaction die Gewähr dafür bot, dass die Eiweisslösung keine diffusiblen Salze mehr enthielt.

Wird die von diffusiblen Salzen und Diffusionsniederschlag befreite Myosinogenlösung noch weiter im Diffusionsschlauche belassen, so wird sie sich allerdings im Laufe von Tagen wieder trüben und wird abermals einen Niederschlag abscheiden; und schliesslich wird es in einem oder dem anderen Falle gelingen, ein Diffusionsfiltrat zu erhalten, welches nur mehr eine minimale Eiweissmenge enthält. Dieses Verhalten erklärt sich aus der bereits hervorgehobenen Eigenschaft des Myosinogens, sich beim Stehen allmählich in unlösliches Eiweiss zu verwandeln, eine Umwandlung, die natürlich auch im Diffusionsschlauche erfolgt.

5. Verhalten zu Neutralsalzen. A) Ammonsulfat fällt das Myosinogen vollständig aus seinen Lösungen. Die Fällung beginnt im Wesentlichen erst bei einer Salzconcentration von 26 bis 27 Proc. Hierin liegt ein auffallender Unterschied dem Serum- und Eierglobulin gegenüber. Wir wissen aus den Arbeiten von Kauder[1]) und Pohl[1]), dass diese Globuline bei halber Sättigung, i. e. bei 26 Proc. Gehalt an Ammonsulfat, bereits völlig ausfallen.

Zur Feststellung der Fällungsgrenzen wurden Serienversuche, sowohl mit reiner, salzfreier Myosinogenlösung, als auch mit nativem Muskelplasma durchgeführt.

Der Beginn der Fällung wurde in der Reihe der mit steigenden Mengen saturirter Ammonsulfatlösung versetzten Proben dort angenommen, wo sich nach halbstündigem Stehen ein Niederschlag gebildet hatte.

Auch findet sich bei Betrachtung aller mit nativem Muskelplasma angestellter Serienversuche eine höchst augenfällige Stufe bei oder wenig oberhalb 26 Proc. mit solcher Regelmässigkeit, dass wir gar nicht daran zweifeln können, dass die Myosinogenfällung, ihrer Hauptmasse nach, gewiss erst jenseits der genannten Salzconcentration stattfindet.

Die Feststellung der unteren Fällungsgrenze stiess insofern auf Schwierigkeiten, als nur ganz ausnahmsweise alle jene Proben, welche weniger Ammonsulfat als 26 Proc. enthielten, klar waren und klar blieben. Fast jedesmal zeigten die Proben zwischen 17—26 Proc. Salzgehalt nach $^1/_2$ Stunde zwar keinen Niederschlag, wohl aber eine Trübung, die sich nach einigen Stunden zu einem sehr zarten Niederschlage umwandelte.

Für dieses Verhalten boten sich zweierlei Erklärungen: Entweder beginnt die Myosinogenfällung de facto schon bei 17 Proc. Salzgehalt; oder aber gehört jene Trübung, beziehungsweise jener Niederschlag gar nicht dem Myosinogen als solchem an, sondern vielmehr einer Verunreinigung mit Paramyosinogen.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX.

Folgender Versuch veranlasste mich, letzterer Erklärung den Vorzug zu geben:

Von nativem Plasma wurde eine Portion auf ihr Verhalten zu Ammonsulfat untersucht. Es ergab sich, dem Gehalte an Paramyosinogen entsprechend, 12 Proc. als untere Fällungsgrenze. Nun wurde eine andere Portion des Plasmas $^1/_2$ Stunde lang auf 50° erhitzt, das entstandene Coagulum abfiltrirt und das Filtrat in der gleichen Weise untersucht. Diesmal fand sich 26 Proc. als Grenzwerth.

Die obere Fällungsgrenze findet sich bei etwa 40 Proc.; doch können da noch ansehnliche Myosinogenmengen der Fällung entgehen.

Was im Uebrigen das Verhalten des Ammonsulfatniederschlages betrifft, hat derselbe beim Stehen eine, im Vergleiche mit dem analogen Paramyosinogenniederschlag, sehr geringe Tendenz in die coagulirte Form überzugehen, i. e. sich in Myogenfibrin zu verwandeln. Ich habe wiederholt eine Myosinogenlösung 3—4 mal hinter einander mit Ammonsulfat gefällt, ohne dass ein wesentlicher Theil der Substanz unlöslich geworden wäre, während man bei analoger Behandlung einer Paramyosinogenlösung immer einen bedeutenden Theil des Materials dadurch einbüsst, dass der Paramyosinogenniederschlag in Myosinfibrin übergeht. Dagegen zeigt die Lösung des Myosinogenniederschlages regelmässig einen erheblichen Gehalt an löslichem Myogenfibrin.

Der Ammonsulfatniederschlag löst sich zu einer klaren goldgelben Flüssigkeit. Eine Beseitigung dieser Färbung durch fractionirte Fällung mit Ammonsulfat gelang nicht, während sich z. B. Myohämatin auf diese Art abscheiden lässt, da es erst bei einem viel höheren Salzgehalte als die Hauptmenge des Myosinogens ausfällt.

B) Natriumchlorid und Magnesiumsulfat. Myosinogenlösung wird bei Sättigung mit einem dieser Salze nur sehr unvollständig gefällt.

Ich befinde mich mit dieser Angabe im Widerspruche zu Halliburton, welcher gefunden hat, dass die Myosinogenfällung bei einem Gehalte von 94 Proc. Magnesiumsulfat oder 36 Proc. Natriumchlorid eine vollständige sei. Vielleicht ist der Gegensatz durch den Umstand begründet, dass sich Halliburton bei seinen Sättigungsversuchen einer Schüttelvorrichtung zu bedienen pflegte. Es ist möglich, dass sich bei diesem Vorgange eine mechanische Eiweissfällung mit der chemischen combinirte.

Wie betreffs des Ammonsulfatniederschlages muss auch hier hervorgehoben werden, dass die Lösung des Salzniederschlages immer, neben dem Myosinogen, den bereits erwähnten Eiweisskörper von geringerer Gerinnungstemperatur (30—40°), das lösliche Myogenfibrin,

in nicht unbeträchtlicher Menge enthält, auch wenn die ursprüngliche Myosinogenlösung den richtigen Coagulationspunkt besessen hatte.

6. Reine, salzfreie Myosinogenlösung wird durch Essigsäure weder getrübt, noch gefällt; auf Zusatz einer sehr geringen Menge irgend einer Neutralsalzlösung entsteht augenblicklich ein flockiger Niederschlag. Es bedarf also der combinirten Wirkung von Salz und Säure, um Fällung zu bewirken.

Aus einer sehr verdünnten Lösung scheidet sich der Niederschlag erst nach einiger Zeit ab, bei einem noch höheren Grade der Verdünnung entsteht kein Niederschlag, sondern nur eine Trübung. Aus einer sehr concentrirten Lösung scheidet sich der Niederschlag so massenhaft ab, dass es zu einem Gestehen der ganzen Masse kommt.

Der Niederschlag ist im Ueberschusse der Säure leicht und vollständig löslich, unter Umwandlung in Acidalbumin (Syntonin). Bei Anwendung einer sehr concentrirten Säure erstarrt die Lösung nach einiger Zeit zu einer gelblichen, durchsichtigen, zitternden Gallerte. Besonders schnell tritt diese Umwandlung bei Anwendung von Eisessig auf.

Der Essigsäureniederschlag ist in Neutralsalzen nicht löslich. In schwachen Alkalien geht die Lösung nur schwer und langsam von Statten, leicht dagegen in starker Kali- oder Natronlauge.

Zur beiläufigen Feststellung der Concentration, bei der die Essigsäure die Fällung beginnt bez. vollendet, wurde folgendermaassen vorgegangen:

Eine Reihe von Eprouvetten wurde mit je 2 ccm einer chlornatriumhältigen Myosinogenlösung und sodann mit einem abgemessenen von Probe zu Probe ansteigendem, Quantum von 1 pro mille Essigsäure versetzt und nun beobachtet, wo die Fällung begann und wo der Niederschlag wieder in Lösung gegangen war. Sodann wurden die Niederschläge filtrirt und von jedem Filtrate die eine Hälfte mit Essigsäure, die andere vorsichtig mit verdünntem Natriumcarbonat versetzt. Auf diese Weise ersah man, wo die Fällung mit Essigsäure eine vollständige war und andererseits konnte auch der Punkt festgestellt werden, wo die Bildung von Acidalbumin begonnen hatte. Es ergab sich folgendes:

Die Säurefällung begann bei einer Concentration von 0,3 pro mille und war bereits bei 0,6 pro mille vollendet; schon bei 0,7 pro mille begann die Auflösung des Niederschlages unter Bildung von Acidalbumin und bei 0,95 pro mille war der ganze Niederschlag wieder in Lösung gegangen.

Diese Zahlen führen die längst bekannte Thatsache, dass sich das Muskeleiweiss durch die Leichtigkeit auszeichnet, mit der es in Acidalbumin umgewandelt werden kann, auf die entsprechende Eigenschaft des Myosinogens zurück.

Es gelang mir niemals, mit Essigsäure alles in Lösung befindliche Myosinogen auszufällen. Stets blieb ein Theil desselben in Lösung, auch wenn die Concentration und Menge der Säure so gewählt wurde, dass es nicht zur Bildung von Acidalbumin kam. Das klare Filtrat gab dann weder auf Zusatz von Essigsäure, noch auf Zusatz von Alkali einen weiteren

Niederschlag. Wurde nun dieses essigsaure Filtrat mit einer weiteren Menge der Essigsäure versetzt, so kam es sogleich zur Bildung von Acidalbumin; der in Lösung gebliebene Rest zeigte somit das gleiche Verhalten, wie der ausgefällte Antheil.

7) Mineralsäuren geben in einer Myosinogenlösung eine im Ueberschusse der Säure lösliche Fällung. Die Umwandlung in Acidalbumin erfolgt durch Mineralsäuren noch leichter, als durch Essigsäure. Aus Serienversuchen ergab sich, dass ein Tropfen $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zu 10 ccm einer Myosinogenlösung hinzugefügt, ohne einen Niederschlag zu erzeugen, dieselbe derart verändert, dass beim Neutralisiren eine Fällung erfolgt.

8. In eine salzfreie Myosinogenlösung kann viele Stunden lang Kohlendioxyd eingeleitet werden, ohne Fällung zu bewirken. Eine salzhaltige Myosinogenlösung wird dagegen durch Kohlendioxyd gefällt. Wird eine salzfreie Myosinogenlösung mit Kohlendioxyd gesättigt und dann mit einer geringen Menge irgend einer Neutralsalzlösung versetzt, so entsteht augenblicklich ein reichlicher Niederschlag.

Eine vollständige Fällung konnte ich selbst nach 24stündigem Einleiten von Kohlendioxyd nicht erzielen.

Bemerkenswerth ist die Schnelligkeit, mit der sich der Kohlendioxydniederschlag, namentlich in nicht sehr salzreichen Lösungen bildet. Man sieht zuweilen schon nach 1 Minute eine reichliche Fällung auftreten, die sich bald absetzt. Dieses Verhalten ist insofern bemerkenswerth, als bekanntlich andere, durch Kohlendioxyd fällbare Eiweisskörper, die Globuline, in der Regel erst nach längerem Einleiten des Gases, oft erst nach Stunden, einen Niederschlag geben.

Der Niederschlag zeichnet sich durch seine wenig compacte Beschaffenheit dem consistenten Essigsäureniederschlag gegenüber aus.

9. Wird eine Myosinogenlösung mit Natronlauge versetzt und vorsichtig erwärmt, so bleibt dieselbe klar. Die Lösung zeigt das gewöhnliche Verhalten von Albuminat. Doch ist Folgendes zu bemerken: Wird eine solche Flüssigkeit mit Ammoniumchloridlösung versetzt, so entsteht ein voluminöser, klumpiger, gelatinöser Niederschlag, der sich im Ueberschusse von Natronlauge wieder löst.

10. Myosinogen wird durch Alkohol gefällt. Dazu bedarf es nur einer geringen Concentration. Der Zusatz von 10 Proc. Alkohol genügt, um eine Myosinogenlösung zu trüben. Der Niederschlag kann beim Stehen unter Alkohol sehr lange seine Löslichkeit in Wasser behalten.

Bei einem Versuche, Myosinferment nach Halliburton's Methode darzustellen, hatten Kaninchenmuskeln 3 Monate lang unter Alkohol gelegen, der wiederholt gewechselt worden war. Als die Muskeln getrocknet

und mit Wasser extrahirt wurden, fand sich in wässriger Lösung eine bedeutende Menge Myosinogen. Es wurde bereits gelegentlich der Darstellung des Myosinogens erwähnt, dass letztere Eigenschaft zur Isolirung des Myosinogens aus einem Gemenge von Eiweisskörpern verwerthet werden kann.

Durch Methylalkohol und Aether wird Myosinogen gleichfalls gefällt.

11. Das Myosinogen zeigt den Salzen der Schwermetalle gegenüber folgendes auffallende Verhalten: Während dieselben in einer neutralsalzhaltigen Myosinogenlösung augenblicklich eine sehr voluminöse Fällung bewirken, wird eine salzfreie Myosinogenlösung durch dieselben nicht gefällt, höchstens getrübt.

So gab, z. B. eine salzfreie reine Mysinogenlösung mit

Silbernitrat: Keine Trübung. Auf Zusatz einiger Tropfen Natriumnitratlösung voluminöser, weisser Niederschlag, in Ammoniak sehr leicht löslich.

Neutrales Bleiacetat: Ebenso.

Eisenchlorid: Ebenso, mit Natriumnitrat mächtiger gelber Niederschlag.

Kupfersulfat: Trübung, mit Natriumnitrat mächtiger bläulicher Niederschlag.

Quecksilberchlorid: Trübung, mit Natriumnitrat mächtiger gelatinöser Niederschlag.

Man kann dieses eigenthümliche Verhalten benutzen, um sich, etwa mit Hülfe von Silbernitrat, zu überzeugen, ob einer salzfreien Myosinogenlösung nennenswerthe Mengen Paramyosinogen beigemengt sind. Ich habe wiederholt bemerkt, dass eine durch Diffusion hergestellte Myosinogenlösung auf Zusatz von Silbernitrat sich trübte, oder einen spärlichen Niederschlag gab. Wurde nun die Lösung auf 50—52° erhitzt, so entstand ein Niederschlag; das Filtrat derselben gab nunmehr mit Silbernitrat geprüft keine deutliche Trübung mehr. Das, was jene Trübung, bezw. jenen Niederschlag verursacht hatte, konnte also nicht ein Rest von Chlornatrium gewesen sein, sondern vielmehr dasjenige, was bei 50—52° entfernt worden war, nämlich ein Rest von Paramyosinogen.

12. Durch Pepsin und Salzsäure wird das Myosinogen völlig verdaut.

13. Specifische Drehung: Starke Linksdrehung. Wegen Eigenfärbung und nicht hoher Concentration der Lösungen konnte die Drehungsconstante nicht genau ermittelt werden.

14. Zusammensetzung.

Reine Myosinogenlösung wird in einem Becherglase mit dem 4 fachen Volumen Alkohol von 95 Proc. versetzt und 24 Stunden lang am Wasserbade erwärmt. Es setzt sich ein grobflockig klumpiger Niederschlag ab. Der Alkohol wird abgehebert und der Niederschlag mit heissem Wasser übergossen, welches 3—4 mal durch Decantiren gewechselt wird. Der Zweck dieses Vorganges ist, die geringen, dem Niederschlage an-

haftenden Salzreste zu entfernen. Zur Beseitigung des Wassers wird einigemale mit Alkohol von 95 Proc. decantirt und der Niederschlag sodann 24 Stunden lang unter absolutem Alkohol stehen gelassen. Schliesslich wird der Niederschlag noch wiederholt mit Aether gewaschen, in eine flache Schale gebracht und zuerst bei 50°, dann bei 100° getrocknet; sodann pulverisirt und in Wägegläschen bei 110° zur Gewichtsconstanz gebracht. Während der ganzen Procedur wird es vermieden, den Niederschlag auf ein Filter zu bringen, um eine Verunreinigung durch Papierfasern zu vermeiden.

Das auf diese Weise gewonnene Myosinogen ist ein sprödes Pulver von gelblich weisser bis bräunlich-gelber Farbe; dasselbe ist äusserst hygroskopisch.

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	Mittel
C	52,56	52,68	52,84	—	—	—	—	—	—	52,69
H	6,80	7,04	6,95	—	—	—	—	—	—	6,93
N	—	—	—	16,15	16,25	—	—	—	—	16,20
S	—	—	—	—	—	1,01	1,05	—	—	1,03
Asche	—	—	—	—	—	—	—	0,43	0,46	0,45

Die Stickstoffbestimmungen sind nach Kjeldahl, die Schwefelbestimmungen nach Hammarsten ausgeführt.

Vergleichen wir die auf aschefreie Substanz berechnete Analyse mit den Zahlen, die Kühne und Chittenden[1]) für das Myosin feststellten, sowie mit den von Chittenden und Cummins[2]) für ihr Myosin gefundenen Mittelwerthen, so tritt eine beachtenswerthe Aehnlichkeit der Zusammensetzung hervor. Wie später zu erörtern sein wird, entspricht Kühne's Myosin dem Paramyosinogen Halliburton's. Die zwei Hauptbestandtheile des Muskelplasmas, Myosinogen und Paramyosinogen, stehen einander sonach chemisch auffallend nahe.

	Myosinogen	Myosin Kühne und Chittenden	Myosin Chittenden und Cummins
C =	52,93	52,79	52,82
H =	6,96	7,12	7,11
O =	22,80	21,97	21,90
N =	16,27	16,86	16,77
S =	1,04	1,26	1,27
	100,00	100,00	

Halliburton gebührt das Verdienst, das Myosinogen zuerst dargestellt und beschrieben zu haben; doch ist dasselbe auch Kühne's Aufmerksamkeit nicht entgangen. Es entspricht dem Kalialbuminat Kühne's. Nach seinen Eigenschaften ist jedoch das Myo-

1) Myosin und Myosinogen. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXV. 1889.

2) The nature and composition of the myosin of muscle tissue. Studies from the laboratory of Physiol. Chemisty. Yale Universitry. III. 1889.

sinogen weder ein Albuminat, noch ein Globulin oder Nucleoalbumin, sondern ein Eiweisskörper sui generis.

IV. Die spontan gerinnenden Bestandtheile des Muskelplasmas.

Wie aus früher Mitgetheiltem hervorgeht, können sowohl das Paramyosinogen, als auch das Myosinogen schon bei gewöhnlicher Temperatur spontan in fibrinähnliche, unlösliche Modificationen übergehen, das Myosin- und das Myogenfibrin. Der Verlauf dieser Umwandlung ist aber nicht in beiden Fällen der gleiche. Bei der Umwandlung des Paramyosinogens tritt zu keiner Zeit ein lösliches Zwischenproduct auf. Beim Myosinogen dagegen geht der Ausscheidung des unlöslichen Endproductes stets die Bildung eines löslichen Zwischenproductes von niedriger Gerinnungstemperatur voraus. Dieser Körper, das lösliche Myogenfibrin, verdient eine nähere Betrachtung. Es tritt uns einerseits als präformirter Bestandtheil des Plasmas, anderseits als Umwandlungsproduct des Myosinogens entgegen.

Die Existenz eines bei gewöhnlicher Temperatur ausfallenden (gerinnenden) oder bei circa 40° coagulirenden Eiweisskörpers ist den meisten Untersuchern des Muskelplasmas aufgefallen.

Kühne beobachtete schon im Jahre 1859, dass die mit Natriumchlorid (0,5 Proc.) bereitete Pressflüssigkeit frischer, entbluteter Froschmuskeln bei 40° augenblicklich einen flockigen Niederschlag gab; bei 35° bis 38° trat derselbe erst nach 1/2 Stunde, bei 30° nach 1 Stunde auf. Extrahirte er dagegen Froschmuskeln, die schon längere Zeit gehörig todtenstarr waren, so gab der Auszug keine Gerinnung unterhalb 43 bis 45°. Im Plasma warmblütiger Thiere beobachtete er beim Stehen höchstens Bildung sehr spärlicher Flocken.

Als Kühne später durch sein Kälteverfahren Froschmuskelplasma in concentrirtester Form darstellte, fand er abermals, dass es die Eigenschaft habe, zu gerinnen. Die Gerinnung trat bei 0° sehr langsam, bei 40° dagegen in unmessbar kurzer Zeit ein.

Im Gegensatze zu den Extracten aus Froschmuskeln fand er bei der analogen Untersuchung von Auszügen aus Hunde- und Kaninchenmuskeln, dass hier die Gerinnung erst jenseits 45° auftrat.

Es finden sich jedoch bei Kühne diesen Gegenstand betreffende Angaben noch in einem ganz anderen Zusammenhange. Kühne beobachtete nämlich, dass sein vom Muskelgerinnsel abgetrenntes Muskelserum sich nach einiger Zeit derart veränderte, dass es schon bei 32° einen Niederschlag gab. Er bezog diese Erscheinung auf die nachweisbare Zunahme der sauren Reaction, wodurch die Gerinnungstemperatur, wie bei Albuminat (Rollet), herabgedrückt werden soll.

Danilewsky[1]) fiel es auf, dass manche seiner, aus Muskeln zahl-

1) Ueber die Abhängigkeit der Contractionsart der Muskeln von den Mengenverhältnissen einiger Bestandtheile. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VII. 1882—1883.

reicher Thierspecies mit 10—15 proc. Ammoniumchlorid bereiteten Auszüge ganz klar, andere aber trüb waren. Die Trübung liess sich nicht durch das Filter beseitigen und verwandelte sich, etwa nach 1/2 Stunde in zarte Flocken. Danilewsky schreibt diese Trübung dem Vorhandensein eines Körpers zu, der mit dem „Myosin" nicht identisch und in Ammoniumchlorid nicht eigentlich löslich, sondern in fein vertheiltem Zustande gequollen sei. Die Menge dieses Körpers sei in den Muskeln verschiedener Thiere bedeutenden Schwankungen unterworfen; je reicher der Muskel an Gerüstsubstanz, desto reichlicher finde sich der Körper.

Halliburton fand, dass ein durch Auspressen von frischen, ausgebluteten, bei — 12° zum Gefrieren gebrachten Kaninchenmuskeln erhaltenes Plasma, unter Eintritt saurer Reaction, bei Winterlufttemperatur innerhalb 1—2 Stunden, bei 35—40° innerhalb 20—40 Minuten gerann. Das Gerinnsel, welches er als „Myosin" bezeichnet, zog sich nach einigen Stunden zusammen und presste einige Tropfen Serum aus. Es zertheilte sich leicht beim Schütteln und nahm beim Verdünnen den Charakter eines Niederschlages an. Er fand es in Natriumchloridlösung von 10 Proc. leicht löslich. Todtenstarre Muskeln gaben bei gleicher Behandlung ein saures Plasma, welches nicht gerann. In einem solchen Falle beobachtete Halliburton, dass bei 40° ein flockiger Niederschlag entstanden war, der sich als in Natriumchloridlösung von 10 Proc. unlöslich und nur in starken Mineralsäuren löslich erwies. Dasselbe wird demzufolge nicht als Myosin, sondern vielmehr als Wärmecoagulum angesehen.

Weiters extrahirte Halliburton sowohl frische, als auch todtenstarre Kaninchenmuskeln mit 10 proc. Natriumchlorid-, 5 proc. Magnesiumsulfat- oder halbgesättigter Natriumsulfatlösung; die frischen Muskeln wurden zum Gefrieren gebracht und in der Kälte verarbeitet. Halliburton kam zum Ergebnisse, dass Beimengung von Neutralsalzen zum Plasma die Gerinnung hindere, dass dagegen durch Verdünnung mit Wasser die Gerinnung ermöglicht wird, welche

bei 30—40° momentan,
bei niedrigerer Temperatur langsam,
bei 0° gar nicht erfolgt.

Bei der Gerinnung findet er stets eine Zunahme der Acidität. Die Acidität sei durch Milchsäure und saures phosphorsaures Kali bedingt. Doch ist er der Meinung, das Auftreten der Milchsäure sei nicht die Ursache, sondern eine Begleiterscheinung der Myosinbildung; es hätten vielmehr beiderlei Erscheinungen eine gemeinschaftliche Ursache, nämlich die Wirkung des Myosinferments.

Vom gleichen Standpunkte aus beurtheilte Halliburton auch jene Erscheinungen, die er an seinen Myosinogenlösungen zu beobachten Gelegenheit hatte. Er giebt an, eine Myosinogenlösung coagulire bei 56°; werde die Lösung aber verdünnt oder mit Myosinferment versetzt, so erfolge Coagulation, am schnellsten bei 35—40°. So gebe eine reine Lösung mit Wasser verdünnt geringe Gerinnung nach 24 Stunden bei 38°, mit Myosinferment verdünnt Gerinnung nach 2 Stunden bei 38°.

Vorkommen des löslichen Myogenfibrins. Schon aus Kühne's Versuchen ergiebt sich, dass das Plasma aus frischen

Froschmuskeln erhebliche Mengen löslichen Myogenfibrins enthält. Ich habe es im Extracte von Froschmuskeln, den ich mit Natriumchlorid (0,6 Proc.) bereitete, niemals vermisst. Da, nach Kühne's Erfahrungen, die Muskeln lebender Frösche, genau so wie ihr Extract, erstarren, sobald ihre Temperatur 40° erreicht hat, so ist anzunehmen, dass der bei 40° gerinnende Eiweisskörper in den Froschmuskeln intra vitam vorhanden sei.

Bezüglich der Säugethiermuskeln musste es a priori unwahrscheinlich erscheinen, dass darin eine Substanz intra vitam vorkommt, die bei Körpertemperatur coagulirt. Kühne fiel es auf, dass die spontane Gerinnung des Muskelplasmas von Kaninchen sich auf Bildung von sehr spärlichen Flocken beschränke. Auch stellte er fest, dass die Wärmestarre im Hundemuskel erst bei 49—50° eintrete. — Ich habe zahlreiche, aus Kaninchenmuskeln bereitete Plasmen von diesem Gesichtspunkte aus geprüft und bin gleichfalls zum Ergebnisse gekommen, dass die Menge jenes Eiweisskörpers, der sich unterhalb 40° ausscheidet, stets eine relativ geringe ist, und dass derselbe oftmals ganz fehlt. Wenn von einem Plasma, dass diese Substanz enthielt, zwei Proben genommen und eine von denselben schnell erhitzt wurde, so sah man zwischen 30—40° in der stets opalescenten Flüssigkeit die Bildung zarter Flocken; dieselben setzten sich bald ab und bildeten einen Niederschlag; die Flüssigkeit über demselben war entschieden heller als vordem. Der Niederschlag imponirt nach dem Absitzen durch sein Volumen, insofern derselbe $^1/_{10}$—$^1/_5$ der Flüssigkeit einnimmt; man braucht denselben aber nur aufzuschütteln, um sich von der Spärlichkeit derselben zu überzeugen. Im frischen Kaninchenmuskelplasma habe ich seine Menge kaum je über 1 Proc. der Gesammteiweissmenge steigen sehen. Lässt man nun die Parallelprobe einige Stunden bei Zimmertemperatur oder in der Kälte stehen, so sieht man in derselben gleichfalls die Bildung eines flockigen Niederschlages eintreten, der, was Aussehen, Menge und chemisches Verhalten betrifft, der bei 30—40° entstandenen Fällung durchaus gleicht.

Im Natriumchloridextracte von Krebsmuskeln habe ich das lösliche Myogenfibrin vermisst.

Bedingungen der Bildung von löslichem Myogenfibrin aus Myosinogen.

Wird eine salzhaltige Myosinogenlösung 24 Stunden lang im Eisschranke aufbewahrt, so bemerkt man gewöhnlich, dass sie sich getrübt und einen feinflockigen Myogenfibrinniederschlag abgesetzt hat.

Wird dieselbe Lösung, die sich bei schnellem Erhitzen erst jenseits 50° zu trüben begann, dauernd bei einer Temperatur von 30—40° erhalten, so tritt, etwa nach ½—1 Stunde Trübung auf; nach 1 bis 6 Stunden hat sich ein Coagulum gebildet.

Die Form des Coagulums zeigt eine grosse Mannigfaltigkeit, je nach der Concentration der Lösung und der Schnelligkeit, mit der sich das Eiweiss niederschlägt, je nachdem ob die Flüssigkeit ruhig stehen gelassen, oder häufig geschüttelt worden ist.

Das eine Mal scheidet sich das Myogenfibrin in Form eines zuerst feinflockigen, dann grobflockigen, endlich klumpig-cohärenten Niederschlages ab. — Ein anderes Mal bildet es einen netzartigen Belag an der Gefässwand. Häufig entsteht ein Gerinnsel, eine zusammenhängende, durchscheinende Masse, welche die ganze Flüssigkeit ausfüllt oder aber darin flottirt; zuweilen sieht man membranartige Gerinnsel, welche einem zarten Schleier gleich, in der Flüssigkeit schweben.

Es haben manche Autoren grossen Werth gelegt auf den Gegensatz zwischen Gerinnsel und Niederschlag. In dieser Hinsicht scheint mir neben anderen folgende, an Fischplasma gemachte Beobachtung instructiv:

Proben des frisch bereiteten Plasmas wurden im Eisschranke, und bei 10°, bei 15°, sowie bei 40° aufgestellt. Nach 2 Stunden zeigten die Proben folgendes Verhalten: Im Eisschranke hatte sich ein grobflockiger Niederschlag abgesetzt, bei 10° und ebenso bei 15° hatte sich ein zusammenhängendes, zitterndes Gerinnsel gebildet, welches fast die ganze Flüssigkeit ausfüllte; auch bei 40° fand sich eine zitternde Gallerte. In allen Fällen hatte es sich um eine Myogenfibrin-, bez. Myosinfibrinausscheidung gehandelt.

Auffallend war das Verhalten eines Gerinnsels, das sich aus einem stark verdünnten nach Halliburton dargestellten Magnesiumsulfatplasma bei 35° abgeschieden hatte: Es bestand aus gallertigen Massen. Abfiltrirt und ausgewaschen, zog sich die weiche Gallerte zu rundlichen, durchsichtigen Stücken zusammen, welche so hart waren, dass sie beim Drücken zwischen den Fingern wegschlüpften.

Die Umwandlung des Myosinogens zu Myogenfibrin erfolgt bei höherer Temperatur erst sehr rasch, dann immer langsamer. Selbst bei 14tägigem Stehen bei 40° bleibt schliesslich noch ein Rest unveränderten Myosinogens übrig.

Neben der Temperaturerhöhung ist die Gegenwart von Salzen von grösstem Einflusse auf die in Rede stehende Umwandlung. Durch Dialyse erhaltene Myosinogenlösungen sind relativ beständig. Sie verändern sich bei 24stündigem Stehen im Eisschranke, oft auch bei Zimmertemperatur gar nicht, oder zeigen dann nur eine geringe Opalescenz. Eine Erniedrigung des Coagulationspunktes kann ganz fehlen. Bei anhaltendem Erwärmen auf 35—40° liefern sie erst nach Stunden spärliche Niederschläge.

Versetzt man Proben einer solchen Lösung mit Neutralsalzen,

so beobachtet man, je nach Natur und Menge des Salzes, mehr oder weniger rasch und reichlich das Auftreten des bei 40° fällbaren Umwandlungsproductes.

Ich habe über die durchaus ungleiche Wirksamkeit der verschiedenen Salze in dieser Richtung zahlreiche Versuche angestellt, deren Wiedergabe, als den Gang der gegenwärtigen Darstellung störend, der eingangs in Aussicht gestellten weiteren Mittheilung vorbehalten bleiben soll. An dieser Stelle sei nur hervorgehoben, dass sich kein Salz als ganz indifferent erwies. Von den zur Darstellung der Eiweisskörper des Muskelplasmas benutzten Salzen ist das Ammoniumchlorid besonders wirksam; weniger eingreifend erwies sich das Chlornatrium; das relativ am wenigsten wirksame war das Ammoniumsulfat. Im Allgemeinen nimmt die verändernde Wirkung mit der Concentration zu.

Es ist nunmehr einleuchtend, dass concentrirte Salzlösungen im Allgemeinen, Ammoniumchlorid aber ganz besonders, bei Reindarstellung des Myosinogens vermieden werden müssen, und dass in dieser Richtung das Diffusionsverfahren den auf Salzfällung basirenden Methoden weit vorzuziehen ist.

Wenn Halliburton auf die Anwendung concentrirter Salzlösungen besonderen Werth legte, da er von der Vorstellung geleitet war, die Gerinnung im Muskelplasma werde gerade so durch Salze verhindert, wie im Blutplasma, so geht aus dem Angeführten hervor, dass gerade diese Versuchsanordnung zur Lösung der in Angriff genommenen Fragen nicht die geeignete war.

Schon die einfache Thatsache, dass sich in Bezug auf die Bildung des bei 40° gerinnenden Körpers und dessen spontane Abscheidung das Muskelplasma und reine Myosinogenlösung gleich verhält, zeigt, dass das Myosinogen die Muttersubstanz des löslichen und damit auch des unlöslichen Myogenfibrins darstellt. Dasselbe geht aus den angeführten Temperatur- und Salzversuchen hervor. Nach Klarstellung der Bedingungen, von denen die in Rede stehende Umwandlung des Myosinogens abhängt, ist es leicht, den Vorgang an reiner Myosinogenlösung in beliebiger Weise zu demonstriren.

Wir hätten z. B. eine salzfreie Myosinogenlösung, die bei 55° coagulirt. Wir versetzen dieselbe mit 5 Proc. Kaliumchlorid und prüfen sofort wieder den Coagulationspunkt; derselbe ist um einige Grade herabgesunken und findet sich bei 50—52°; die Erscheinung ist nicht weiter von Belang; der Coagulationspunkt eines Eiweisskörpers wird durch Salzzusatz ganz gewöhnlich ein wenig herabgedrückt. — Wir lassen die Lösung 24 Stunden im Eisschranke stehen. Wir finden sie nach dieser Zeit

noch ganz klar. Die Prüfung des Coagulationspunktes belehrt uns aber darüber, dass sich eine Veränderung in ihr vollzogen hat. Sie coagulirt nunmehr schon bei 40°. — Wir lassen jetzt die klare Lösung bei Zimmertemperatur stehen: Innerhalb weniger Stunden trübt sie sich und scheidet ein Myogenfibrincoagulum ab.

Ein anderes Beispiel: Eine reine Myosinogenlösung, die bei 55° coagulirt, wird mit Ammoniumchloridlösung von 15 Proc. versetzt. Die Anfangs klare Lösung trübt sich nach einiger Zeit und schon nach 1/2 Stunde hat sich ein reichlicher Myogenfibrinniederschlag gebildet. Wir filtriren denselben ab und constatiren, dass das Filtrat bereits bei 35° coagulirt, also lösliches Myogenfibrin enthält. Benutzen wir statt der 15 proc., eine 7 proc. Ammoniumchloridlösung, so bleibt die Flüssigkeit einige Stunden lang klar, zeigt aber den Coagulationspunkt des löslichen Myogenfibrins. Später entsteht ein Myogenfibrinniederschlag.

Solche absichtlich angestellte, aber auch zahlreiche gelegentlich gemachte Beobachtungen lehrten, dass, je nach Temperatur und Salzgehalt, die Umwandlung des Myosinogens zunächst blos zur Bildung von löslichem Myogenfibrin oder aber bei intensiverer Einwirkung, zur Abscheidung des unlöslichen Productes führt.

Wie bereits erwähnt, kann man bei der spontanen Coagulation des Paramyosinogens das Auftreten eines löslichen Zwischenproductes nicht nachweisen.

Die Analogie des Ueberganges von Myosinogen in eine fibrinähnliche Modification mit dem Vorgange, den man als Ursache der Todtenstarre ansieht, gab mir Veranlassung zu prüfen, ob sich dieser Uebergang mit Zunahme der Acidität abspielt, wie das Halliburton direct annimmt. Derselbe giebt an, dass sowohl, wenn Muskelplasma gerinnt, als auch, wenn sich ein Gerinnsel („Myosin") aus Myosinogen bildet, Säure entstehe. Salzplasma aus todtenstarren Muskeln reagire sauer; gerinne dasselbe wieder, so nehme die Acidität zu, wie durch Titration mit Natronlauge ermittelt wurde. — Demgegenüber sei aber die Beobachtung Kühne's angeführt, dem es auffiel, dass in dieser Beziehung keine Uebereinstimmung zwischen der Organflüssigkeit und dem Organe bestehe. Er sah, dass bei spontaner Gerinnung die saure Reaction ausbleiben kann, und äusserte die Meinung, dass saure Reaction und Gerinnung nicht nothwendig an einander gebunden seien. — Zur nochmaligen Prüfung der Frage wurde folgendes Verfahren eingeschlagen.

Reine, durch Diffusion bereitete Myosinogenlösung wurde in 4 Portionen getheilt:

a) wurde ohne Weiteres verarbeitet,
b) wurde auf 100° erhitzt,
c) wurde auf 62° erhitzt,
d) wurde 15 Stunden lang bei 35° erhalten.

Die in b), c) und d) entstandenen Coagula wurden abfiltrirt und von a) sowie von den Filtraten je einige Proben zu 10 ccm abgemessen. Diese Proben wurden mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge titrirt, wobei Phenolphthalein als Indicator diente. — In sämmtlichen Proben ergab sich mit der grössten Uebereinstimmung 0,5—06 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge als Maass für die Acidität.

Ein analoger Versuch wurde, statt mit reiner Myosinogenlösung mit Muskelplasma vorgenommen und ergab dasselbe Resultat. Nur war das in allen Proben übereinstimmend gefundene Maass für die Acidität entsprechend grösser. Es betrug 3,6—3,7 ccm $^1/_{10}$ Normalnatronlauge auf 10 ccm der Flüssigkeit.

Wir haben also keinen Anhaltspunkt anzunehmen, dass bei der Bildung von Myogenfibrin Säure entsteht.

Eigenschaften des löslichen Myogenfibrins. Ich habe mich vergebens bemüht, das lösliche Myogenfibrin rein darzustellen; es gelang mir nicht, dasselbe in gelöster Form von seiner Muttersubstanz, dem Myosinogen, getrennt zu erhalten. Die eben mitgetheilten Beobachtungen über sein Vorkommen und seine Entstehung genügen, um seine Individualität sicher zu stellen. Weiteres Material lieferte der Vergleich einer reinen Myosinogenlösung mit einer solchen, die lösliches Myogenfibrin enthält.

In Betreff der Umwandlung des löslichen Myogenfibrins in die unlösliche Modification sei nur recapitulirend bemerkt, dass je höher die Temperatur ist, desto schneller die Umwandlung erfolgt, nahezu augenblicklich bei 30—40^0, welche Temperatur also gewissermaassen als Coagulationspunkt dieses Körpers gelten darf.

In der Regel trübt sich eine Lösung, welche lösliches Myogenfibrin enthält, bei schnellem Erhitzen jenseits 30^0 und giebt zwischen 32—40^0 einen Niederschlag; meist erfolgt die Fällung in der Nähe von 35^0. In einem Falle sah ich, dass eine Lösung sich bei 23^0 trübte und schon bei 26^0 einen reichlichen Niederschlag absetzte.

Fällung durch Ammonsulfat. Die Fällungsgrenzen des löslichen Myogenfibrins decken sich, wenigstens zum Theile, mit denen des Paramyosinogens.

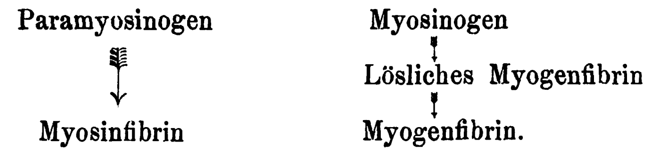
Um eine Vorstellung über die Fällungsgrenzen dieses Körpers zu gewinnen, wurde folgendermaassen verfahren. Muskelplasma wurde in zwei Hälften getheilt; die eine Hälfte wurde nativ verarbeitet; die andere Hälfte wurde auf 42^0 erhitzt und der spärliche Niederschlag abfiltrirt. — Mit beiden Hälften wurden Serienversuche nach Kauder angestellt; es fand sich, hier wie dort, der Beginn der Fällung bei 12 Proc. Salzgehalt, entsprechend der Fällungsgrenze des Paramyosinogens. — Wurden aber, im Spatium des Paramyosinogens, nämlich zwischen 12 bis 26 Proc., die homologen Proben beider Serien verglichen, so zeigte es

sich, dass die abgesetzten Niederschläge des nativen Plasmas reichlicher waren, als jene des vom löslichen Myogenfibrin befreiten Filtrats.

Diffusion. Da dialysirtes und filtrirtes Muskelplasma kein lösliches Myogenfibrin zu enthalten pflegt, dürfte der Schluss erlaubt sein, dass dieser Körper durch Dialyse fällbar sei.

Die Analogie im Verhalten des Paramyosinogens und des löslichen Myogenfibrins gegen Ammonsulfat und bei der Diffusion, die grosse Aehnlichkeit der chemischen Zusammensetzung des Paramyosinogen und der Muttersubstanz des löslichen Myogenfibrins, endlich die grosse Neigung beider Körper, in eine unlösliche Modification überzugehen, könnte den Gedanken erwecken, dass es sich in beiden Fällen um dieselbe Substanz handle, dass gewissermaassen das Paramyosinogen den im Muskel präformirten Antheil des löslichen Myogenfibrins darstellt. Dieser Gedanke muss jedoch, in Hinblick auf die constante Differenz der Coagulationspunkte und auf die Unmöglichkeit, von reinem Myosinogen je zu Paramyosinogen zu gelangen, zurückgewiesen werden. Aber auch die Vorstellung, dass das Paramyosinogen ein Zwischenproduct bei der Umwandlung des Myosinogens in lösliches Myogenfibrin darstellt, entspricht nicht den Thatsachen, da in diesem Falle bei der Spontangerinnung des Paramyosinogens das Auftreten von löslichem Myogenfibrin zu erwarten wäre, was nicht zu beobachten ist. Wird eine Paramyosinogenlösung mit einem Neutralsalze gefällt und der Niederschlag wieder in Lösung gebracht, so findet sich in derselben niemals lösliches Myogenfibrin, während bei gleicher Behandlung einer reinen Myosinogenlösung dieser Körper niemals vermisst wird.

Die genetische Beziehung der aus dem Muskelplasma zur Ausscheidung kommenden Muskelfibrine lässt sich sonach schematisch auffassen, wie folgt:



V. Die übrigen Eiweisskörper des Muskelplasmas.

1. Albumin. Albumin wurde von Kühne im Muskelserum gefunden. Während Kühne angiebt, die Menge desselben sei eine sehr bedeutende, hebt Halliburton mit Recht hervor, dass die Quantität dieses Körpers stets eine geringe, oft eine minimale sei. Ich habe ihn in vielen Fällen, namentlich, wenn die Muskeln sehr

vollkommen vom Blute befreit waren, nur in Spuren vorgefunden, nachweisbar durch eine jenseits 70° auftretende Opalescenz oder Trübung. Dieses Verhalten spricht sehr zu Gunsten der Annahme, dass das Albumin eine unwesentliche, dem Blute, bezw. der Lymphe entstammende Beimengung sei.

Das Albumin kann folgendermaassen dargestellt werden: Plasma wird auf 70° erhitzt und das Coagulum abfiltrirt; das klare Filtrat wird mit Ammonsulfat gesättigt; der entstandene Niederschlag wird abfiltrirt, mit saturirter Ammonsulfatlösung gewaschen, abgepresst, endlich in Wasser gelöst.

Man erhält so eine klare Lösung von gelblicher Farbe, die sich auch nach längerem Stehen nicht trübt. Ich habe eine Lösung wiederholt durchfrieren und wieder aufthauen lassen, ohne dass sie sich verändert hätte. Durch Verdünnung und Diffusion wird sie nicht gefällt, wohl aber trübt sie sich jenseits 70° und giebt bei 73—80° einen Niederschlag. Die Lösung wird von Ammonsulfat, nicht aber von Natriumchlorid oder Magnesiumsulfat gefällt. Essigsäure giebt weder Trübung noch Niederschlag, ebensowenig Einleiten von Kohlendioxyd, wohl aber Salpetersäure. Nach Ueberführung in Albuminat mit Natronlauge giebt Ammoniumchlorid keine Fällung. Aether giebt keine Fällung (Kühne).

2. Das Myoglobulin Halliburton's. Halliburton stellte das Myoglobulin in folgender Weise dar: Plasma wurde mit soviel Magnesiumsulfat versetzt, dass auf je 100 ccm desselben 94 g Magnesiumsulfat kamen. Der Niederschlag von Paramyosinogen und Myosinogen wurde abfiltrirt und das Filtrat mit Magnesiumsulfat gesättigt. Der entsprechende Niederschlag wurde mit Magnesiumsulfat gewaschen und mit Wasser in Lösung gebracht.

Was die Charakteristik betrifft, führt Halliburton folgendes an: dieser Körper ist ein Globulin; er ist aus seinen Lösungen durch Dialyse fällbar, sowie bei vollständiger Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Natriumchlorid; der Niederschlag wird durch langes Waschen nicht unlöslich. Die Lösung coagulirt bei 63°.

Halliburton stellt das Myoglobulin als Globulin des Muskelserums den Globulinen des Muskelgerinnsels, dem Paramyosinogen und Myosinogen gegenüber und nimmt an, dass während die beiden Letzteren zur Bildung des Gerinnsels zusammentreten, das Myoglobulin im Serum gelöst bleibt.

Ich habe eine grosse Anzahl von Versuchen angestellt, um mich von der Existenz dieses Körpers zu überzeugen; ich versuchte es mit der fractionirten Fällung durch Coagulation, durch Ammonsulfat, Magnesiumsulfat, Natriumchlorid, mit Serienversuchen nach Kauder, mit Essigsäure und Alkohol.

Es haben mich alle Versuche, deren Anführung viel zu weit-

schweifig wäre, zur Ueberzeugung geführt, dass das Myoglobulin nicht verschieden ist vom Myosinogen. Es ist nichts Anderes, als jener Antheil des Myosinogens, der bei der fractionirten Fällung durch Erhitzung und durch Salz zuletzt ausfällt.

Wurde z. B. natives Plasma 24 Stunden lang auf 56⁰ erhitzt und das entstandene Coagulum abfiltrirt, so gab eine Probe des Filtrates allerdings bei schnellem Erhitzen in der Nähe von 63⁰ einen Niederschlag. — Wurde aber jenes Filtrat weitere 24 Stunden auf 56⁰ erhitzt, so entstand nach einiger Zeit abermals ein Niederschlag und nach Entfernung desselben zeigte es sich, dass das Filtrat, bis auf Spuren von Albumin, die bei 75⁰ eine Trübung bewirkten, eiweissfrei war.

Nachdem eben die Hauptmasse des Myosinogens zwischen 55—60⁰ ausgefallen ist, weist der Myosinogenrest, entsprechend der relativen Verdünnung der Lösung, den Coagulationspunkt stark verdünnter Myosinogenlösungen auf; derselbe liegt aber, wie oben ausgeführt worden ist, zwischen 60—65⁰.

Die Fällbarkeit bei der Dialyse, auf die Halliburton hinweist, kann durch spontane Abscheidung von Myogenfibrin vorgetäuscht worden sein.

3. Die Myoalbumose Halliburton's. Halliburton nahm an, das Muskelplasma enthalte eine Albumose und vermuthete, dieselbe sei mit seinem Myosinferment identisch oder sehr eng verbunden.

Seitdem hat Whitfield[1]) in einer unter Halliburton's Leitung ausgeführten Arbeit nachgewiesen, dass der Muskel keine Albumose enthalte.

Es ist mir, in Uebereinstimmung damit, nie gelungen, eine Albumose im Muskelplasma nachzuweisen.

4. Das Myoproteïd. Während das Muskelplasma der Warmblüter neben dem Paramyosinogen, dem Myosinogen und dem löslichen Myogenfibrin weiter keine Eiweisskörper in beachtenswerther Menge enthält, findet sich im Muskelplasma der Fische ein von den verbreiteten Eiweisskörpern in seinen Eigenschaften verschiedener Stoff, den ich vorläufig als Myoproteïd bezeichnen will.

Darstellung. Anfänglich diente blutfrei dargestelltes Muskelplasma von Karpfen als Ausgangsmaterial. Die Bereitung des Plasmas wurde oben beschrieben. Später stellte sich heraus, dass ein so umständliches Verfahren, soweit es nur auf das Myoproteïd ankommt, unnöthig ist, und dass man ebenso gut käufliches Fischfleisch, z. B. Seefische, wie sie hier zu Lande im Handel vorkommen, dazu verwenden könne.

1) Journ. of Physiol. Vol. XII. 1894.

Die Muskeln wurden mit Hülfe einer Fleischhackmaschine gut zerkleinert und mit physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von Bimstein zu einem dicken Brei verrieben. Der Muskelbrei wurde in ein Colirtuch geschlagen und mit einer Tincturenpresse ausgepresst. Das so erhaltene Muskelplasma ist trüb, stark blutig tingirt, von ausgesprochen alkalischer Reaction und unverkennbarem Geruch nach Trimethylamin.

I. Es wird vorsichtig mit verdünnter Essigsäure versetzt, derart, dass sich blaues Lakmuspapier stark roth färbt, sehr empfindliches rothes Papier aber noch einen Stich ins Bläuliche aufweist. Sodann wird die Flüssigkeit 10 Minuten lang gekocht und hierauf das massige Eiweisscoagulum abfiltrirt. Man erhält so ein ganz klares goldgelbes Filtrat. Man kann nunmehr in zweifacher Weise vorgehen.

A) Das Filtrat wird mit Ammonsulfat in Substanz gesättigt, der entstandene Niederschlag abfiltrirt, mit saturirter Ammonsulfatlösung gut ausgewaschen, zwischen Filtrirpapier abgepresst; sodann durch Zusatz von Wasser in Lösung gebracht.

B) Das schwach saure Filtrat wird mit mehr Essigsäure versetzt. Erst bei stark saurer Reaction fällt ein weisser, flockiger Niederschlag aus. Derselbe wird, nachdem er sich abgesetzt hat, filtrirt, mit Wasser ausgewaschen, sodann mittelst sehr verdünnter Ammoniakflüssigkeit auf dem Filter gelöst. Die Auflösung erfolgt mit der grössten Leichtigkeit. Die so erhaltene klare Flüssigkeit wird wieder mit Essigsäure gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, abgepresst und abermals in sehr verdünntem Ammoniak gelöst. Die Lösung wird mit Essigsäure neutralisirt.

II. Die aus den Muskeln ausgepresste Flüssigkeit wird mit dem zweifachen Volumen 95 proc. Alkohol versetzt; es entsteht ein mächtiger Niederschlag; derselbe wird abfiltrirt und auf dem Filter mit Alkohol sorgfältig ausgewaschen. Sodann schwemmt man denselben in Wasser auf: der grösste Theil der Muskeleiweisskörper bleibt ungelöst; das Myoproteïd nebst einem Theile des Myosinogens geht in Lösung. Das schwach alkalische Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert und sodann gekocht. Es entsteht ein reichliches Eiweisscoagulum; dasselbe wird abfiltrirt und das schwach saure Filtrat mit soviel Essigsäure versetzt, dass es stechend darnach riecht. Es entsteht erst bei stark saurer Reaction ein reichlicher, flockiger Niederschlag, der sich nach einiger Zeit gut absetzt. Derselbe wird abfiltrirt, mit verdünnter Essigsäure gut ausgewaschen, sodann auf dem Filter mit ammoniakhaltigem Wasser gelöst. Schliesslich wird die Lösung mit Essigsäure genau neutralisirt. — Mit Rücksicht auf die Ausbeute scheint es mir wesentlich zu sein, beim Ansäuern mit Essigsäure vor dem Kochen ein Zuviel an Essigsäure zu vermeiden, da sonst ein Theil des Myoproteïds verloren geht.

Charakteristik der Substanz. Das Myoproteïd giebt die allgemeinen Eiweissreactionen (Biuret, Millon, Niederschlag mit Jodquecksilberkalium, mit Phosphorwolframsäure u. s. w.). Seine alkalische Lösung schwärzt sich beim Kochen mit Bleiacetat. Es enthält keine nennenswerthe Menge Phosphor und wird durch Pepsinsalzsäure rasch verdaut. Beim Kochen mit 10 proc. Salzsäure

durch 5—10 Stunden wird keine reducirende Substanz abgespalten. Die Lösung trübt sich weder bei langem Stehen, noch bei Verdünnung mit Wasser. Sie bleibt nach 3tägiger Diffusion gegen fliessendes Wasser klar, ebenso nach 15stündigem Einleiten von Kohlendioxyd.

Beim Kochen bleibt die neutrale oder schwach saure Lösung klar.

Essigsäure giebt bei reichlichem Zusatze einen flockigen Niederschlag, der im Ueberschusse der Säure löslich ist.

Die Fällung erfolgt, im Gegensatze zum Myosinogen und Paramyosinogen erst bei einem hohen Grade von Acidität. Man kann bei vorsichtigem Zusatze von Essigsäure leicht einen Punkt erreichen, wo die Flüssigkeit noch ganz klar ist, trotzdem sie bereits stechend nach Säure riecht.

Wird eine stark verdünnte Lösung der Substanz mit Essigsäure versetzt, so entsteht kein Niederschlag, sondern nur eine Trübung; wird aber die saure Flüssigkeit gekocht, so entsteht nunmehr ein flockiger Niederschlag.

Wird eine Lösung mit Essigsäure versetzt, bis sie stark darnach riecht und sodann gekocht, so erweist sich das Filtrat des entstandenen Niederschlages eiweissfrei. Die Fällung war sonach eine vollständige.

Der Essigsäureniederschlag ist im grossen Ueberschusse der Säure vollständig löslich; die klare Lösung trübt sich nicht beim Kochen und giebt bei vorsichtigem Neutralisiren, noch bevor der Neutralisationspunkt erreicht ist, einen Niederschlag, der sich bei weiterem Zusatze von Alkali wieder löst.

Der Essigsäureniederschlag löst sich leicht in Natronlauge, Natriumcarbonat, Ammoniak, Natriumphosphat und Natriumacetat. Man erhält klare Solutionen, welche sich beim Kochen nicht trüben und durch Essigsäure gefällt werden. Die Lösung des Essigsäureniederschlages durch schwach alkalische Flüssigkeiten erfolgt auch, wenn der Niederschlag vorher gekocht worden war. Der Niederschlag wird sonach durch Siedehitze nicht in coagulirtes Eiweiss umgewandelt.

Die Essigsäurefällung wird durch Zusatz von Neutralsalzen nicht beeinträchtigt.

Salzsäure giebt einen, im Ueberschusse löslichen Niederschlag, ebenso Salpetersäure; die Lösung nimmt eine gelbrothe Färbung an.

Wird die Lösung mit Natronlauge erwärmt, sodann mit Ammoniumchlorid versetzt, so entsteht keine Fällung (Gegensatz zum Myosinogen).

Sättigung mit Natriumchlorid, Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat in Substanz bewirkt Fällung. Durch einen Serienversuch wird constatirt, dass die Fällung mit Ammonsulfat bei einem Salzgehalte von etwa 25 Proc. beginnt, dass aber die Hauptmasse der Substanz erst jenseits 35 Proc. zur Ausfällung gelangt.

Aethyl- und Methylalkohol bewirken Fällung.

Durch Zusatz von absolutem Alkohol aus einer Bürette zu abgemessenen Mengen der Lösung wurde constatirt, dass die Fällung bei einem Alkoholgehalte von 55—60 Proc. beginnt.

Der unter Alkohol aufbewahrte Niederschlag erwies sich nach 48 Stunden nach der Fällung als vollkommen löslich in Wasser. Lässt man den Niederschlag eintrocknen, so erfolgt die Lösung in Wasser nur langsam und unvollständig, leicht und schnell dagegen in Wasser, dem sehr wenig Ammoniak zugesetzt ist.

Chloroform giebt nach einiger Zeit bei 32° Fällung. Formaldehyd und Aceton geben Niederschläge, welche in Wasser schwer löslich sind, leicht dagegen auf Zusatz eines Tropfens Ammoniak. Petroläther giebt keine Trübung.

Soweit die mitgetheilten Reactionen ein Urtheil gestatten, kann das Myoproteïd, da es weder Nucleïn noch eine reducirende Substanz abspaltet, nicht den Nucleoalbuminen und auch nicht den Mucinen zugerechnet werden.

Im Muskelplasma der Krebse habe ich das Myoproteïd vergebens gesucht.

Das Muskelplasma der Frösche gab nach Ausfällung der durch Erhitzen fällbaren Eiweissstoffe ein klares Filtrat, das sich auf Zusatz von Essigsäure trübte. Ob die ausfallende Substanz in ihren übrigen Eigenschaften mit Myoproteïd zusammenfällt, wurde vorläufig nicht untersucht.

VI. Die quantitativen Verhältnisse der Eiweisskörper des Muskelplasmas.

Da das lösliche Myogenfibrin einerseits, das Albumin andererseits im Muskelplasma nur in geringer Menge auftreten, manchmal auch ganz fehlen, muss bei dem Aufsuchen eines Bestimmungsverfahrens das Hauptaugenmerk darauf gerichtet sein, eine quantitative Trennung des Myosinogens vom Paramyosinogen aufzufinden. Leider bietet weder die fractionirte Hitzefällung, noch die fractionirte Fällung mit Neutralsalzen eine scharfe Grenze zwischen dem Ende der Paramyosinogen- und dem Anfange der Myosinogenfällung. Immerhin ist es sicher, dass bei 50°, resp. bei 24 Proc. Ammonsulfat die Paramyosinogenfällung im Wesentlichen beendigt ist, die Myosinogenfällung aber noch nicht begonnen hat, wenn man auch nicht leugnen kann, dass unter diesen Bedingungen einerseits ein geringer Bruchtheil des Paramyosinogens der Fällung entgehen, anderseits aber bereits eine minimale Menge Myosinogen ausfallen kann. Wenn ich also die fractionirte Coagulation bei 50° und daneben die Salzfällung benuzte, so that ich es nicht in der Meinung, damit eine ganz exacte quantitative Methode einzuführen, sondern in der Absicht, ein

wenigstens annähernd richtiges Bild über die Mengenverhältnisse der Plasmaeiweisskörper zu erhalten.

Das angewandte Verfahren gliederte sich, je nach Bedarf, in folgende Einzelbestimmungen:

a) Bestimmung des Gesammteiweisses durch Coagulation bei 100°.

b) Bestimmung des präformirten löslichen Myogenfibrins durch 5 Minuten langes Erhitzen auf 40°.

c) Bestimmung des Paramyosinogens durch 5 Minuten langes Erhitzen auf 50°. Dabei fällt eventuell vorhandenes präformirtes Myogenfibrin mit aus. Seine in b) bestimmte Menge ist dann in Abzug zu bringen.

d) Bestimmung des Myosinogens einschliesslich des Paramyosinogens und des präformirten löslichen Myogenfibrins durch kurzes Erhitzen auf 70°.

e) Die Differenz des Gesammteiweissgehaltes und des bei d) ermittelten Werthes giebt den Gehalt an Serumalbumin.

Das nähere Vorgehen bei der Eiweissbestimmung war folgendes: Von dem zu untersuchenden Plasma wurden Portionen zu je 10 ccm in Eprouvetten abgemessen; sodann die Proben im Wasserbade auf die gewünschte Temperatur erwärmt. Das entstandene Coagulum wurde mittelst eines mit Kautschuk armirten Glasstabes zu feineren Flocken zertheilt und sodann auf ein zur Gewichtsconstanz getrocknetes Papierfilter gebracht, mit Wasser chlorfrei gewaschen, mit Alkohol und Aether behandelt, endlich bei 110° getrocknet und gewogen.

Wurde die Methode der fractionirten Salzfällung mitbenutzt, so kam ein Verfahren in Verwendung, das der Methode von Hofmeister und Pohl[1]) zur Bestimmung des Globulins im Harn ganz analog ist.

Je 10 ccm des Muskelplasmas wurden mit 9 ccm einer gesättigten Ammonsulfatlösung versetzt, was einer Salzconcentration von 24 Proc. entspricht. Es entsteht ein reichlicher Niederschlag, der sich nach einiger Zeit absetzt. Nach einigen Stunden, während deren die Probe im Eisschranke aufbewahrt wird, bringt man den Niederschlag, der aus Paramyosinogen, eventuell auch aus präformirtem Myogenfibrin besteht, auf ein zur Gewichtsconstanz getrocknetes Papierfilter, das mit 24 proc. Ammonsulfatlösung befeuchtet ist, und wäscht ihn so lange mit einer 24 proc. Ammonsalzlösung, bis sich das Waschwasser als eiweissfrei erweist. Nunmehr wird der Niederschlag auf dem Filter bei 110° coagulirt und die Bestimmung genau wie bei dem angeführten Verfahren zu Ende geführt.

Sämmtliche quantitativen Versuche wurden mit Kaninchenplasma ausgeführt; die absoluten Werthe beziehen sich immer auf 10 ccm desselben.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XX. S. 426.

Versuch I.

	Niederschlag	
	in g	in Proc. des Gesammteiweisses
a) Gesammteiweiss	0,4060	100,00
b) 5 Minuten bei 40⁰ = präformirtes Myogenfibrin . .	0,0000	—
c) 5 Minuten bei 50⁰ = Paramyosinogen	0,1073	23,96

Albumin nur in Spuren vorhanden. Es entfallen somit circa 76 Proc. des Gesammteiweisses auf das Myosinogen.

Die Bildung des Myogenfibrins auf Kosten des Paramyosinogens und Myosinogens wird aus nachstehenden, daneben angestellten Versuchen ersichtlich.

	Niederschlag	
	in g	in Proc. des Gesammteiweisses
1. 5 Stunden bei 40⁰	0,0725	17,85
2. 5 „ „ 40⁰, dann 5 Minuten bei 50⁰ . .	0,1467	36,13
3. 15 „ „ 50⁰	0,3208	79,01
4. 5 Minuten „ 56⁰	0,2270	51,91
5. 15 Stunden „ 50⁰, dann 5 Minuten bei 56⁰ . .	0,3259	82,79
6. 15 „ „ 55—56⁰	0,3459	85,19
7. 5 Minuten „ 62⁰	0,3448	84,92
8. 5 Stunden „ 40⁰, dann 5 Minuten bei 62⁰ . .	0,3299	81,25
9. 15 „ „ 50⁰ „ „ „ „	0,3313	81,60

Der Vergleich der Ziffern zeigt, welch grosse Mengen der gelösten Eiweissstoffe allmählich schon bei 50⁰ zur Abscheidung kommen.

Aus den Zahlen bei 1. und 2. ergiebt sich auch etwas über die Provenienz des Myogenfibrins. Laut c) enthielt das Plasma circa 24 Proc. des Gesammteiweisses Paramyosinogen. Bei 5stündigem Erwärmen auf 40⁰ kamen circa 18 Proc. des Gesammteiweisses, bei 5stündigem Erhitzen auf 40⁰ und, behufs sicherer Abscheidung des Paramyosinogens, weiterem kurzen Erhitzen auf 50⁰ circa 36 Proc. des Gesammteiweisses zur Abscheidung. Im letzteren Falle fiel also um 12 Proc. mehr Eiweiss aus, als das Paramyosinogen hatte liefern können; d. h. der Niederschlag musste wenigstens zu 12 Proc. Umwandlungsproduct des Myosinogens sein.

Noch auffallender geht diese Ueberführbarkeit des Myosinogens aus 3. hervor, wo bei 15stündigem Erwärmen auf 50⁰ 79 Proc. des Gesammteiweisses ausfielen. Da bei 50⁰ Myosinogen noch nicht fällt, so setzt sich diese Summe aus Paramyosinogen (24 Proc.) und neugebildetem, unlöslich gewordenen Myogenfibrin (55 Proc.) zusammen.

Ueber zwei Drittel des gesammten Myosinogens hatten sonach bereits die Umwandlung zu Myogenfibrin erfahren.

Weiter ersehen wir bezüglich der Myosinogenfällung, dass nach kurzdauerndem Erhitzen auf 62⁰ noch etwa $1/_5$ des Myosinogens der Fällung entgangen war; es ist dies vermuthlich jenes Eiweiss, das Halliburton als Myoglobulin isolirt hatte.

Versuch II.

	Niederschlag in g			Niederschlag in Proc.
	I	II	Mittel	
a) Gesammteiweiss	0,4198	0,4232	0,4215	100
b) 5 Minuten bei 40° = präform. Myogenfibrin	unbestimmbare Spuren			
c) " " 50° = Paramyosinogen	0,0735	0,0770	0,0752	17,88
d) " " 70° = Paramyosin. + Myosinogen	0,4082	—	—	96,84
e) Albumin	—	—	—	3,16

Das Verhältniss des Paramyosinogens zum Myosinogen stellt sich in diesem Versuche auf 18 : 79.

Betreffend die Neubildung der beiden Muskelfibrine ergaben Nebenversuche

	Niederschläge in g			Niederschlag in Proc.
	I	II	Mittel	
1. 5 Stunden bei 40°	0,0760	0,0756	0,0758	18,00
2. 5 Stunden bei 40°, dann 3 Minuten auf 50°	0,0886	0,0884	0,0885	21,00
3. 30 Minuten bei 65°	0,3830	0,3857	0,3843	90,70

Vergleicht man diese Zahlen mit den oben gegebenen, so ergiebt sich, dass die in 2. gefallene Eiweissmenge (21 Proc.) nur um 3 Proc. grösser ist, als das dabei mitgefällte Paramyosinogenquantum. Es konnte sonach in diesem Falle das Myosinogen nur 3 Proc. an Muskelfibrin geliefert haben. Daraus ist zu entnehmen, dass das in 1. und 2. bei längerem Erhitzen auf 40° abgeschiedene Eiweiss zum grösseren Theile vom Paramyosinogen stammte.

Meine übrigen Versuche, soweit sie sich auf die Untersuchung frischer Muskeln beziehen, stelle ich nachstehend tabellarisch zusammen. Die angegebenen Werthe sind Procentwerthe, bezogen auf Gesammteiweiss = 100.

	Vers. III	Vers. IV.	Vers. Va[1])	Vers. Vb[1])
Präform. Myogenfibrin	0,82	unbestimmbar		
Paramyosinogen	nicht bestimmt	17,24	16,25	22,52
Myosinogen	nicht bestimmt	82,76	83,75	77,48

Aus den angeführten Bestimmungen, wenn sie auch nicht allen Ansprüchen einer quantitativen Methode genügen, geht doch hervor:

1. Dass die Menge des im Kaninchenmuskelplasma präformirt

1) In Va wurde das Paramyosinogen durch Coagulation auf 50°, in Vb durch die Ammonsulfatmethode bestimmt. Die angeführten Zahlen sind Mittelwerthe wenig auseinander stehender Einzelbestimmungen. Die Differenz im Paramyosinogengehalt scheint dafür zu sprechen, dass das Ammonsulfat die leichter fällbaren Eiweisskörper vollständiger zur Abscheidung bringt. Doch habe ich in nicht angeführten Versuchen an todtenstarren Muskeln nach beiden Verfahren nahezu identische Werthe erhalten.

vorhandenen löslichen Myogenfibrins stets eine sehr geringe ist und kaum je 1 Proc. des Gesammteiweisses erreicht.

2. Dass das längere Erhitzen bei 40°, rascher noch jenes bei 50° einen grossen Theil der gelösten Eiweisskörper zur Fällung bringt; dass diese Umwandlung zuerst sehr rasch und auf Kosten beider Eiweisskörper, dann immer langsamer und vorwiegend auf Kosten des Myosinogens vor sich geht und selbst bei 15 stündigem Erhitzen auf 50° bei Weitem nicht vollständig ist.

3. Dass das Verhältniss des Paramyosinogens zum Myosinogen im Muskelplasma sich annähernd wie 1 : 3—1 : 4 stellt.

Da es bisher an einem Verfahren fehlt, bei der Extraction des Muskelplasmas eine Erschöpfung des Muskelbreies unter Vermeidung von enormen Verlusten an den beiden so veränderlichen Hauptbestandtheilen durchzuführen, so lassen sich diese Zahlen nicht auf intacte lebende Muskelsubstanz umrechnen. Ich verzichte daher auch auf einen Vergleich mit den von Demant[1]) und Danilewsky[2]) bei Untersuchung des Muskels selbst erhaltenen Werthen. Inwiefern dieses Verfahren zur Untersuchung der Vorgänge bei der Todtenstarre geeignet ist, sollen im Gange befindliche Versuche lehren.

VII. Ueberblick — Beziehungen der Eiweisskörper des Muskelplasmas zu einander und zum Myosin der Autoren.

Aus dem Mitgetheilten ergiebt sich, dass das Muskelplasma im Wesentlichen folgende typische Eiweisskörper enthält:

1. Zu etwa 20 Proc. der Gesammteiweissmenge einen bei 47 bis 50° gerinnenden, durch Ammonsulfat bei einer Concentration von 12—24 Proc. ausfallenden, durch Diffusion fällbaren, sehr veränderlichen, sämmtliche Charaktere eines Globulins darbietenden Eiweisskörper, das Paramyosinogen Halliburton's; und

2. zu etwa 75—80 Proc. der Gesammteiweissmenge einen bei rund 55—65° gerinnenden, durch Ammonsulfat bei einer Concentration von 26—40 Proc. fällbaren, durch Dialyse nicht ausfallenden, minder veränderlichen Eiweisskörper eigenthümlicher Art, das Myosinogen Halliburton's.

3. Daneben enthält das native Froschmuskelplasma stets und in reichlicher Menge, das Muskelplasma der Warmblüter nicht immer und dann nur in spärlicher Menge einen dritten Eiweissstoff[3]), der

1) Beitrag zur Chemie der Muskeln. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. III. — Ueber das Serumalbumin in den Muskeln. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. IV.

2) Ueber die Abhängigkeit der Contractionsart der Muskeln von den Mengenverhältnissen einiger Bestandtheile. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VII.

3) Fischmuskelplasma enthält überdies noch das oben beschriebene Myoproteïd.

schon bei 30—40° gerinnt, durch Salzfällung und Diffusion unter ähnlichen Bedingungen ausfällt, wie das Paramyosinogen und nachweisbar aus dem Myosinogen entsteht, besonders rasch bei höherer Temperatur und bei Anwesenheit von bestimmten Salzen: das lösliche Myogenfibrin. Sowohl das Paramyosinogen, als auch dieses lösliche Myogenfibrin gehen ausserordentlich leicht in fibrinähnliche, schwer lösliche Modificationen über. Diese Umwandlung kann sich unter geeigneten, künstlich herstellbaren Bedingungen allmählich auf 70—80 Proc. des Gesammteiweiss erstrecken; sie erfolgt in der ersten Zeit auf Kosten beider Eiweisskörper, später, wenn das Paramyosinogen verbraucht ist, auf Kosten des Myosinogens.

Es erübrigt nunmehr, die mitgetheilten Thatsachen mit den älteren Angaben der Autoren zu vergleichen und die zum Theil neu eingeführten Bezeichnungen zu begründen. Es ist dabei unvermeidlich, von dem widerspruchsvollen Kapitel der „Myosingerinnung" auszugehen, und die ganz verschiedene Bedeutung, welche dem Ausdrucke „Myosin" unterlegt worden ist, näher zu berücksichtigen. Es ist gut, bei der Deutung der beobachteten Vorgänge von allen Beziehungen der Spontangerinnung der Muskeleiweissstoffe zur Todtenstarre und von der Analogie derselben mit der Blutgerinnung abzusehen, da gerade Verallgemeinerungen nach dieser Richtung die jetzt in dieser Sache herrschende Unklarheit herbeigeführt haben.

Ferner sei vorläufig bemerkt, dass die von früheren Autoren gegebene Charakteristik der Muskeleiweisskörper nur zum kleinsten Theile auf der Untersuchung isolirter Substanzen, zumeist nur auf Untersuchung von mehr oder minder mit anderen Eiweissstoffen verunreinigten Lösungen beruhte. Eine Isolirung und Reinigung durch wiederholtes Fällen mit Salzen, wie sie Hammarsten mit solchem Nutzen bei Untersuchung der Eiweissstoffe des Blutplasmas benutzte, ebenso die Isolirung durch wiederholte Dialyse scheint bisher in systematischer Weise nicht durchgeführt worden zu sein.[1])

Ein solches umständliches Vorgehen ist aber unerlässlich, da sonst die Trennung der Eiweisskörper eine höchst unvollständige bleibt. Ein Eiweissniederschlag schliesst, wenn er aus einer Lösung gefällt wird, die noch andere Eiweisskörper enthält, stets solche in erheblichen Mengen ein. Durch Auswaschen lassen sich diese gar nicht diffusiblen Beimengungen nicht beseitigen; sind ja aus einem Eiweissgerinnsel schon leicht diffusible

---

1) Diese Verfahren sind freilich stets mit grossen Verlusten verbunden, erfordern daher für jeden einzelnen Versuch grosse Mengen Ausgangsmaterial und wegen der geringen Haltbarkeit der betreffenden Stoffe, einen Massenverbrauch von Versuchsthieren.

Stoffe, z. B. Zucker, erfahrungsgemäss nur sehr schwer durch Waschen auszuziehen. Eine Anzahl Angaben über die Eiweisskörper des Muskelplasmas werden in der That nur durch die Annahme verständlich, dass die Trennung derselben von einander eine ganz unvollständige geblieben ist.

Kühne's Myosin.

Als es Kühne im Laufe seiner grundlegenden Arbeiten gelungen war, mit Hülfe seines Kälteverfahrens sehr concentrirtes syrupöses Muskelplasma in unverändertem Zustande zu gewinnen, fiel es ihm auf, dass diese Flüssigkeit die Eigenschaft besass, spontan zu gerinnen, und zwar erfolgte diese Gerinnung sehr langsam bei 0°, in unmessbar kurzer Zeit dagegen bei 40°, auf eine Glasfläche getropft, gerann sie sofort zu einer Lamelle, auch durch Schlagen mit einem Glasstabe ward die Coagulation beschleunigt; durch Verdünnung mit Wasser, durch Zusatz einer Säure wurde sie momentan bewirkt. Liess Kühne sein Plasma mittelst einer Glasröhre in concentrirte Natriumchloridlösung sinken, so entstand ein geronnener Faden, welcher sich jedoch alsbald auflöste, das auf die eine oder andere Art entstandene Gerinnsel nannte Kühne „Myosin“ und stellte demselben das Muskelserum gegenüber, gerade so, wie dem Fibrin das Blutserum gegenübersteht.

Um das Myosin rein darzustellen, liess Kühne Plasma in destillirtes Wasser eintropfen; war es concentrirt, so bildeten sich feste elastische Kugeln; war es dagegen verdünnt, so entstand ein feinflockiger Niederschlag. Das Gerinnsel wurde durch Waschen mit Wasser gereinigt.

Das so dargestellte Myosin zeigte folgende Eigenschaften:

Es ist ganz unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich in Chlornatriumlösung von 5—10 Proc., in verdünnten Säuren und Alkalien. Es zersetzt, gleich dem Fibrin, Wasserstoffsuperoxyd. — Eine Lösung des Myosins in 10 proc. Natriumchloridlösung wird durch Verdünnen mit Wasser, durch verdünnte Säuren, sowie durch Natriumchlorid in Substanz gefällt. Sie gerinnt nicht spontan, bei 55° beginnt sie sich zu trüben, bei 60° entsteht ein Coagulum von der gewöhnlichen Beschaffenheit in der Hitze geronnener Eiweisskörper. Eine Lösung von Myosin in 1 proc. Natriumchloridlösung giebt bei längerem Stehen im geheizten Zimmer feine Flocken.

Kühne stellte weiter das Myosin auch aus todtenstarren Muskeln dar, indem er dieselben mit 10 proc. Kochsalzlösung extrahirte. Er erhielt eine Flüssigkeit, die nie spontan coagulirte. In Wasser getropft habe dieselbe harte Coagula gebildet. Man erhalte auf diese Weise sogleich sehr reines Myosin.

Kühne nimmt an, das bei der Todtenstarre bereits geronnene Myosin werde durch 10 proc. Natriumchloridlösung aus den Muskeln extrahirt. Wenn man die lösende Kraft des Natriumchlorids durch Verdünnung schwächt, komme es wieder zur Gerinnung.

Kühne fasst somit unter Myosin Folgendes zusammen.

a) Den Niederschlag, welcher beim Verdünnen des Plasmas, bez. beim Eintropfen desselben in Wasser entsteht.

b) Jenes Gerinnsel, welches sich spontan im Plasma, bei 0° langsam, bei 40° augenblicklich, abscheidet und dessen Entstehung durch mechanische Mittel (Auftropfen auf eine Glasplatte, Schlagen mit einem Stabe) beschleunigt wird.

c) Die im Plasma durch Säuren bewirkte Fällung.

Was zunächst a) betrifft, so ist dies das eigentliche Myosin; ich sage dies aus dem Grunde, weil Kühne in einer viel späteren (1889) gemeinsam mit Chittenden ausgeführten Arbeit über die Zusammensetzung des Myosins das Ausfallen beim Verdünnen und bei der Diffusion als die typische Eigenschaft des Myosins hervorhebt. Dieser Körper ist, nach Darstellung und Eigenschaften, nichts anderes als Paramyosinogen.

Ich darf folgenden scheinbaren Widerspruch nicht übergehen: Kühne sagt, eine Lösung von a) in 10 proc. Kochsalzlösung beginne sich bei 55° zu trüben und gebe bei 60° einen Niederschlag. Dies ist aber nicht die Coagulationstemperatur des Paramyosinogens, sondern vielmehr die des Myosinogens.

Ich glaube, dieser Widerspruch dürfte sich folgendermaassen aufklären:

Das Myosinogen haftet dem Paramyosinogenniederschlag sehr fest an. Durch Waschen lässt es sich nicht beseitigen. Nun besitzt aber jeder Paramyosinogenniederschlag in hohem Grade die Tendenz, als Myosinfibrin auszufallen. Wenn man also den, im Plasma durch Verdünnung entstandenen Niederschlag in Natriumchlorid aufzulösen sucht, kann es geschehen, dass inzwischen alles Paramyosinogen unlöslich geworden ist, derart, dass die Lösung nichts Anderes, als die Verunreinigung, i. e. das Myosinogen enthält und somit dessen Gerinnungspunkt aufweist.

Was die Form der Myosinabscheidung betrifft, bemerke ich, dass ich niemals Gelegenheit hatte, die festen Coagula, die Kühne beim Eintropfen seines, aus Froschmuskeln dargestellten, syrupdicken Plasmas in Wasser sah, zu beobachten. Ich sah nur Bildung eines zumeist flockigen, bei der Diffusion auch eines klumpigen Niederschlages; doch ist zu bedenken, dass meine Lösungen nie so concentrirt waren, als jene, die von Kühne unter Einhaltung ganz besonderer Bedingungen aus Froschmuskeln gewonnen wurden.

Bei b) handelt es sich um das Ausfallen des fibrinähnlichen Eiweisskörpers, welcher durch Umwandlung des im Froschplasma präformirten löslichen Myogenfibrins in der Kälte langsam, bei 40° aber momentan entsteht. Ich kann der Darstellung Kühne's nicht entnehmen, dass es ihm gelungen wäre, den Niederschlag, der sich in der Kälte oder bei 40° spontan abgeschieden hatte, in Salzen zu lösen.

c) Die Säurefällung betrifft das Myosinogen und das Paramyosinogen, welche beide mit Säuren Niederschläge geben.

Bezüglich des Muskelserums wurde bereits eingangs erwähnt, dass Kühne in demselben 3 Körper unterschied: 1. Eine bei 45° gerinnende Substanz, 2. Kalialbuminat, 3. Albumin.

Davon entspricht 1 dem Paramyosinogen, 2 dem Myosinogen, 3 ist Serumalbumin.

Einige Autoren, die sich auf Basis der Arbeiten Kühne's mit der Untersuchung des Myosins beschäftigten, gebrauchten die Bezeichnung „Myosin“ im Sinne Kühne's; so Weyl[1]), Chittenden und dessen Mitarbeiter Whitehouse[2]), Goodwin[3]) und Wyckoff Cummins.[4])

Chittenden und Cummins extrahirten das Fleisch verschiedener Säugethiere mit 5—10 proc. Ammoniumchloridlösung; die Lösung wurde durch Sättigen mit Natrium- oder Ammoniumchlorid gefällt, der Niederschlag in wenig Wasser gelöst. Die Lösung wurde durch Dialyse oder durch Verdünnen mit Wasser gefällt.

Zur Untersuchung des Coagulationspunktes wurde das Myosin in 5 proc. Natriumchlorid- oder in 5 proc. Ammoniumchloridlösung gelöst.

Die Lösungen in Ammoniumchlorid gaben einen Niederschlag bei 44—48°; die in Natriumchlorid dagegen eine Fällung in den Grenzen 52—63°. Die Zahlen der Ammoniumchloridlösungen entsprechen also dem Paramyosinogen, diejenigen der Natriumchloridsolutionen dagegen dem Myosinogen.

Ich kann mir diesen Widerspruch abermals nur in der Weise erklären, dass ich annehme, in letzterem Falle sei das Paramyosinogen vor der Lösung in Natriumchlorid durch Umwandlung in Myosinfibrin unlöslich geworden, derart, dass nur das Myosinogen, welches dem Paramyosinogenniederschlage fest anhaftet, in Lösung ging.

Das Myosin Danilewsky's.[5]) Danilewsky gebrauchte die Bezeichnung „Myosin“ für zwei heterogene Producte:

1. für das feine Gerinnsel, welches erhalten ward, wenn ausge-

---

1) Beiträge zur Kenntniss thierischer und pflanzlicher Eiweissstoffe. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. I. 1877—1878.

2) On some metallic compounds of albumin and myosin. Studies from the laboratory of physiol. chemistry. Yale University II. New Haven 1887.

3) Myosinpepton. Journ. of physiology. Sheffield biological laboratory. Yale University 1891.

4) The nature and composition of the myosin of muscle tissue. Studies from the laboratory of physiol. chemistry. Yale University. III. 1889.

5) Myosin, seine Darstellung. Umwandlung in Syntonin und Rückbildung aus demselben. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. V. 1881. — Catherine Schipiloff und A. Danilewsky, Ueber die Natur der anisotropen Substanzen des quergestreiften Muskels und ihre räumliche Vertheilung im Muskelbündel. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. V. 1881. — A. Danilewsky, Ueber die Abhängigkeit der Contractionsart der Muskeln von den Mengenverhältnissen einiger Bestandtheile. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VII. 1882—1883.

laugtes Fleisch mit 12—15 Proc. Ammoniumchlorid extrahirt und die Lösung in ein hohes Gefäss mit Wasser getropft wurde.

Es handelte sich hier also im Wesentlichen um Paramyosinogen, doch erhebt das Präparat nicht Anspruch darauf, als rein angesehen zu werden, da Danilewsky ausdrücklich hervorhebt, es sei nur mit sehr wenig Wasser abgespült worden. Es wird auch angeführt, die Salmiaklösung des Myosins habe zwischen 40—55° coagulirt. Je concentrirter die Lösung, desto niedriger fand sich die Gerinnungstemperatur; d. h. eiweissreiche Lösungen zeigten den Coagulationspunkt des Paramyosinogens, eiweissarme den das Myosinogens. Die Erklärung dieses Verhaltens ist dieselbe, wie jene, die ich oben für das Myosin von Chittenden und Cummins gegeben habe.

2. Die Muskeln wurden mit 10—15 proc. Ammoniumchloridlösung erschöpft und die Extractflüssigkeiten ¼ Stunde lang auf 60—65° erhitzt. Der Autor nimmt an, es scheide sich dabei sämmtliches Myosin in Flocken ab. Das Myosin, von dem hier die Rede ist, entspricht offenbar der Summe von Paramyosinogen (coagulirt bei 47°) mehr dem Myosinogen (coagulirt bei 55—65°).

Die Myosintheorie Halliburton's. Halliburton gelangte zu folgenden Vorstellungen über das Wesen der Gerinnungsvorgänge im Muskel:

Das Muskelplasma besitzt, gerade so wie das Blutplasma, die Eigenschaft spontan zu gerinnen. Das Gerinnsel, welches dem Fibrin analog ist, wird als Myosin bezeichnet. Das vom Myosin befreite Muskelplasma heisst Muskelserum (entsprechend dem Blutserum). Gerade so wie sich im Blutplasma eine Muttersubstanz des Fibrins, das Fibrinogen findet, begegnet man im Muskelplasma der Muttersubstanz des Myosins, dem Myosinogen; ausserdem kommt darin noch eine zweite, minder wesentliche Muttersubstanz, das Paramyosinogen vor. Durch das Zusammentreten des Myosinogens und des Paramyosinogens entsteht das Myosin. Das Myosin lässt sich wieder in seine Muttersubstanzen dissociiren; man braucht es zu diesem Zwecke nur in einer Neutralsalzsolution aufzulösen. Wenn man frische Muskeln mit stärkeren Salzlösungen extrahirt, gelangt man direct zu den präformirten Muttersubstanzen des Myosins. In einem todtenstarren Muskel sind dagegen Myosinogen und Paramyosinogen nicht mehr als solche vorhanden. Dieselben haben sich vielmehr zum Myosingerinnsel vereinigt, welches eben die Todtenstarre hervorbringt. Würde man die starren Muskeln etwa mit Wasser extrahiren, so könnte man nur das Muskelserum gewinnen. Anders aber, wenn man sich einer starken Neutralsalzlösung (z. B. Magnesiumsulfat 5 Proc., Natriumchlorid 10 Proc. oder Natriumsulfat halbgesättigt) bedient. Der Salzlösung gelingt es, das geronnene Myosin wieder in Lösung zu bringen und es dabei wieder in seine beiden Muttersubstanzen, das Myosinogen und das Paramyosinogen zu dissociiren.

Wird nun eine solche Lösung mit Wasser verdünnt und derart das Salz seiner lösenden Kraft beraubt, so können sich die Muttersubstanzen wieder zum Myosingerinnsel vereinigen und das Myosin, welches bereits einmal im todtenstarren Muskel geronnen war, gerinnt nunmehr zum zweiten Male: es erfolgt Recoagulation. Salze haben also das Vermögen, die Gerinnung des Muskelsaftes, gerade so wie des Blutes zu verhindern.

Ein anderes Agens, durch das man die lösende Kraft des Salzes in gleicher Weise überwinden kann, wie durch Verdünnung mit Wasser ist das Myosinferment, welches nach demselben Verfahren aus dem Muskel hergestellt wird, wie das Fibrinferment aus dem Blute. Auch durch Myosinferment kann man eine Salzlösung des Myosins zur Coagulation bringen. Die Myosingerinnung ist also eine echte Fermentgerinnung.

Bei der Darstellung des Myosin verfuhr Halliburton in verschiedener Weise:

a) Salzplasma aus Muskeln wurde durch Verdünnung mit Wasser ausgefällt („coagulirt"), das „Coagulum" gewaschen, sodann durch Zusatz von Natriumchlorid oder Magnesiumsulfat gelöst, die Lösung durch Verdünnung „recoagulirt" und dieser Vorgang eventuell so lange wiederholt, bis die Flüssigkeit, welche das Gerinnsel ausstösst, sich als nahezu eiweissfrei erweist.

b) Salzplasma wird mit Magnesiumsulfat gesättigt, der Niederschlag 3—4 mal mit saturirter Magnesiumsulfatlösung gewaschen, dann mit soviel Wasser versetzt, dass die Lösung 5 Proc. Magnesiumsulfat enthält. Man erhält so eine Lösung, welche nach 2—4 Stunden bei 18—35° nicht gerinnt, nach Zusatz von Myosinferment nach 4 Stunden bei 35° gerinnt.

c) Salzplasma wird 6fach mit Wasser verdünnt und 1—2 Stunden lang bei 35° erhalten. Es entsteht ein „Myosingerinnsel", dasselbe wird von der Flüssigkeit, dem „Muskelserum" abgetrennt, mit Wasser gewaschen, sodann in Magnesiumsulfatlösung von 5 Proc. gelöst. Die Lösung besteht aus einem Gemenge von Myosinogen und Paramyosinogen. Das Muskelserum enthält weder Myosinogen, noch Paramyosinogen, sondern nur ein Gemenge von Myoglobulin, Albumin und Albumose.

Für das dargestellte Myosin giebt Halliburton folgende Charakteristik:

Myosin wird aus seinen Salzlösungen durch Verdünnen mit viel Wasser gefällt; es ist leicht löslich in Neutralsalzlösungen; es wird aus diesen Lösungen durch Sättigung mit Natriumchlorid, Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat gefällt. Es ist sonach ein Globulin. Durch langes

Waschen verliert das Myosin seine Löslichkeit in Neutralsalzen. Zusatz von Calciumchlorid macht es wieder löslich.

Wird eine neutrale Myosinlösung in 5proc. Natriumchloridlösung mit dem 2—3fachen Volumen Wasser verdünnt, so gerinnt dieselbe. Es findet zunächst eine Gallertbildung in der ganzen Flüssigkeit statt, dann zieht sich das Coagulum zusammen und presst eine klare Flüssigkeit aus. Der Process verläuft bei Körpertemperatur sehr rasch und wird durch Zusatz von Myosinferment beschleunigt.

ad a) Es kann wohl bei unbefangener Beurtheilung keinem Zweifel unterliegen, dass das Myosin a) identisch ist mit dem durch Verdünnen fällbaren Globulin des Plasmas, dem Paramyosinogen Halliburton's und dem Myosin Kühne's. Das was hier als Coagulation und Recoagulation geschildert wird, ist nichts Anderes als Wiederholung der Globulinfällung. Uebrigens hat Halliburton die Globulinnatur dieses Myosins ganz richtig erkannt.

ad b) Das Myosin b) ist ein Gemenge von Paramyosinogen und Myosinogen. Ersteres wird durch Magnesiumsulfat vollständig, Letzteres unvollständig gefällt. Wir entnehmen aus Halliburton's obiger Angabe, dass „Myosinferment" bei 35° die Eigenschaft hat, die Abscheidung von Muskelfibrinen aus Paramyosinogen und Myosinogen zu fördern. Da nach meiner Erfahrung viele indifferente Salze dasselbe thun, ist diese Beobachtung nicht sehr auffällig; inwiefern dabei ein als Ferment charakterisirter Körper mitspielt, bleibt noch zu untersuchen.

ad c) Das Myosin c) vermochte ich in der von Halliburton angegebenen Weise überhaupt nicht darzustellen.

Ich erhielt bei genauer Befolgung seiner Vorschrift zwar durch Verdünnung des mit 10proc. Natriumchloridlösung hergestellten Plasma aufs 6fache und Erwärmen auf 35° ein gelatinöses Gerinnsel, welches sich zusammenballte und in der klaren Flüssigkeit schwamm, welches aber, wenn es ausgewaschen wurde, sich in 5proc. Magnesiumsulfatlösung gar nicht löste, in concentrirter Essigsäure und Natriumcarbonat nur quoll, somit der Definition des Myosins nicht entsprach.

In einem anderen Versuche brachte ich das bei 35—40° erhaltene Gerinnsel, ohne vorheriges Waschen in 15proc. Ammoniumchloridlösung. Ich konnte nicht bemerken, dass auch nur ein Theil des Gerinnsels sich gelöst hätte. Die Flüssigkeit enthielt selbstverständlich kleine Mengen Paramyosinogen und Myosinogen, die dem Gerinnsel angehaftet hatten.

In einem dritten Versuche ergab sich, dass das mit 0,5proc. Chlornatriumlösung gewaschene Gerinnsel, wie in Magnesiumsulfatlösung von 5 Proc., so auch in Natriumchloridlösung von 10 Proc. unlöslich war.

Die betreffende Angabe bezieht sich, soweit ersichtlich, auf die bei 35° in einem salzhaltigen Plasma stets und ziemlich schnell erfolgende Abscheidung der beiden Muskelfibrine aus Myosinogen und

Paramyosinogen. Eine Regeneration der letztgenannten Körper aus einmal geronnenem Eiweiss ist selbstverständlich nicht zu erzielen.

Auch kann ich nicht zugeben, dass im „Muskelserum" nur noch Myoglobulin, Albumin und Albumose in Lösung bleiben. Wie aus früher Gesagtem hervorgeht, bleiben nach zweistündigem Erhitzen auf 35^0 merkliche Mengen von Paramyosinogen und sehr erhebliche Mengen von Myosinogen ungefällt zurück. Allerdings imponirt das bei 35^0 erhaltene Gerinnsel gerade so, wie das Fibrin durch sein Volumen. Doch klärt die Waage leicht über den Sachverhalt auf.

Wie aus der eben gegebenen Darstellung hervorgeht, hat die von Kühne herrührende Bezeichnung Myosin im Laufe der Zeit mannigfache unzutreffende Deutungen erfahren; es geht aber auch daraus hervor, dass das Paramyosinogen Halliburton's nichts Anderes als Myosin in dem ursprünglichen Sinne, d. h. das in Salzen lösliche, aus diesen durch Verdünnung ausfällbare und mit grosser Neigung zur Umwandlung in eine unlösliche Modification begabte Globulin des Muskelplasmas ist.

Es empfiehlt sich daher die Bezeichnung Myosin als die ältere und kürzere beizubehalten.

Der zweite und besonders reichlich im Muskelplasma vorhandene Eiweisskörper, das Myosinogen Halliburton's, entspricht insofern seinem Namen nicht, als derselbe weder jemals echtes Myosin liefert, noch daraus entsteht. Um aber die Continuität der Bezeichnung zu wahren, empfiehlt es sich, sie nicht ganz fallen zu lassen, sondern in einer Weise zu kürzen, die auf den von ihrem verdienstvollen Autor gewählten Namen zurückweist. Ich schlage dafür die Abkürzung Myogen vor. Die im Texte für die fibrinähnlichen Abkömmlinge gewählten Bezeichnungen Myosinfibrin und Myogenfibrin sind dann ohne Weiteres verständlich.

Die spontane Gerinnung des Muskelplasmas vollzieht sich sonach nach folgendem Schema:

Myosin	Myogen
↓	↓
	Lösliches Myogenfibrin
	↓
Myosinfibrin	Myogenfibrin.

Prag, im Juli 1895.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Die Oxydation der arsenigen Säure durch Organsäfte.

Von

C. Binz.

Von der arsenigen Säure wird ein Theil durch Digestion in einer lebenden Dünndarmschlinge oder mit frischem Organbrei in Arsensäure umgewandelt und von der Arsensäure, wenn als solche eingeführt oder zugesetzt, durch Eiweissstoffe ein Theil in arsenige Säure zurückgebildet. Das haben H. Schulz und ich qualitativ und quantitativ gezeigt und wir haben die Fehler in den Versuchen unserer Opponenten nachgewiesen.[1]) Erneute Untersuchungen darüber hatten zum Zweck, die Methode der Beweisführung bequemer zu gestalten und durch Variiren der Versuchsbedingungen einen besseren Einblick in jene Umwandlung zu gewinnen. Die ersten Versuche dieser Reihe haben wir wie früher gemeinschaftlich angestellt.

Es wurden nur schwere Kaninchen vom besten Futterzustande benutzt. Im Wesentlichen war die Operationsmethode dieselbe wie früher beschrieben. Das Thier wurde mittelst Aether gut betäubt, ihm auf der linken Seite des Bauches eine Oeffnung angelegt, die eben hinreichte, einen Theil des Dünndarms herauszuziehen. Eine Schlinge von 30—40 cm Länge wurde oben und unten abgebunden und dann mit der Pravaz'schen Spritze 20—30 ccm einer blutwarmen 1 proc. Lösung von As_2O_3 in Natriumcarbonat, schwach alkalisch reagirend, in das Darmstück eingespritzt, gut darin vertheilt, der Darm wieder in die Bauchhöhle gebracht, die Oeffnung noch in der Narkose vernäht und das Thier in Wolle eingewickelt eine halbe Stunde lang in einen warmen Raum gesetzt. War es dann noch nicht todt, so wurde es durch Chloroform getödtet, das Darmstück

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XI. S. 200. Bd. XIII. S. 256. Bd. XIV. S. 345. Bd. XV. S. 322. Jahrgänge 1879—1883.

hervorgeholt und sein Inhalt mit etwas alkalisch gemachtem Wasser in den Dialysator gespült.

Was noch besonders die Art des Einspritzens der Arseniklösung in den Darm angeht, so muss die möglichst feine Nadel schräg eingeführt werden. Reibt man alsdann die Stelle, so fliesst kein Theil der Lösung wieder aus. Hat man Ursache, das zu fürchten, so schnürt man am besten die Oeffnung eigens und vorsichtig ab. Wer auf solche anscheinende Kleinigkeiten nicht achtet, kann in die Lage kommen, dass aller Arsenik in den Bauchfellsack ausläuft und er nachher so gut wie nichts da findet, wo er ihn und seine höhere Oxydationsstufe finden soll.

Das Dialysiren dauerte gegen 24 Stunden. Der Dialysator war entweder eine Glocke von 20 cm lichter Weite im Durchmesser oder ein U-förmiger Schlauch von Pergamentpapier von 5 cm Durchmesser, der in einem engen Glascylinder hing. Die Menge des Aussenwassers war in den qualitativen Versuchen der des Innenwassers ungefähr gleich. Der Apparat stand in einem fast gleichmässig 9° C. kühlen Keller. In keinem einzigen dieser und der späteren quantitativen Versuche war nach Unterbrechung der Dialyse eine Spur von Fäulniss wahrnehmbar.

Wie früher wurde mit dem bekannten, frisch bereiteten Magnesiumgemisch gefällt, nur hatte ich diesmal einen Ueberschuss an Salmiak hinzugesetzt. Jenes Gemisch fällt allerdings die arsenige Säure nur schwer, allein es fällt sie theilweise doch, wenn sie nicht sehr verdünnt ist und wenn sie genügende Zeit hat. Anders bei Gegenwart des Ueberschusses an Salmiak. Während in neueren Handbüchern das nicht hervorgehoben ist, fand ich bei H. Rose [1]) folgende Stelle: „Bestimmung der Menge von arsenichter Säure und von Arseniksäure, wenn beide zusammen vorkommen. . . . . . Es ist hierbei nur zu bemerken, dass in der Magnesiumflüssigkeit eine bedeutende Menge von Chlorammonium sein muss, um die gleichzeitige Fällung der arsenichten Säure als Magnesiumsalz zu verhindern.“ Ich nahm das Doppelte der in den Handbüchern der analytischen Chemie angegebenen Mengen. [2])

Der innerhalb wenigstens 24 Stunden entstandene Niederschlag wurde auf einem Filter von 4,5 cm Durchmesser gesammelt, mit ammoniakalischem Wasser bis zum Freisein von Chlor ausgewaschen, und nun wurde das Filterchen noch nass von der letzten Waschung

1) Analytische Chemie. 1851. Bd. II. S. 431.

2) Die Einzelheiten sich bei Fresenius, Anleitung zur qualitativen chemischen Analyse. Auflage von 1895. S. 234 und 251.

auf einer Porzellanplatte ausgebreitet. Ein starker Tropfen einer Lösung von Silbernitrat wurde hinzugefügt. Wo er hinfällt, entsteht sofort ein orangefarbener Fleck, wenn zugleich Arsensäure vorhanden ist, ein kanariengelber, wenn die Arsensäure fehlt und nur Phosphorsäure mit oder ohne arsenige Säure vorliegt. Dann wird ein Tropfen einer etwa 5 proc. Salpetersäure aufgeträufelt. Er löst zuerst das kanariengelbe phosphorsaure oder arsenigsaure Silber, und jetzt erscheint der ursprünglich orangefarbene Fleck kräftig braunroth, denn das rothe arsensaure Silber ist jetzt allein, bis nach mehreren Secunden sich auch dieses in der Salpetersäure löst und verschwindet. Vorsichtiges Neutralisiren vom Rande her durch Ammoniak ruft die braunrothe Farbe, wenn auch nur streifenweise, wieder hervor.

Diese Methode ist viel weniger schwierig als die früher von uns benutzte, und selbst Herr J. Dogiel (vgl. S. 352—360 unserer dritten Abhandlung in Bd. XIV) wird damit zurecht kommen und sich ein Filter, bedeckt mit rothem arsensaurem Silber von einigen Centimeter im Durchmesser, leicht darstellen können, vorausgesetzt, dass er es diesmal versteht, den Versuch so anzustellen, wie er beschrieben ist.

Zu meinem Bedauern darf ich das nach dreimaliger übereinstimmender Erfahrung kaum erwarten.[1]

Gegen die Verwendung der verdünnten Salpetersäure wurde mir merkwürdiger Weise der Einwand gemacht, man könne nicht wissen, ob sie nicht die Ursache der Oxydation der arsenigen Säure zu Arsensäure sei. Abgesehen davon, dass das bekanntlich in dieser Verdünnung und in der Kälte so rasch nicht geht, fällt bei der neuen Anordnung jener Einwand schon deshalb fort, weil die die Arsensäure anzeigende Orangefärbung bereits vor dem Eingreifen der Salpetersäure vorhanden ist. Ich habe sodann zweimal den ganzen Versuch mit derselben Lösung der arsenigen Säure, denselben Fällungs- und Lösungsflüssigkeiten, in gleicher Zeit und mit den gleichen Handgriffen durchgeführt, ohne dass die arsenige Säure mit dem Darme oder einem anderen Theile des Körpers in Berührung gekommen war, und habe dabei nicht die geringste Andeutung des rothen Silberniederschlages bekommen. Ich veranlasste ferner Herrn Dr. C. Laar, den chemischen Assistenten des Instituts, der sich an diesen Versuchen betheiligte, diesen Controlversuch ebenfalls anzustellen. Das Ergebniss war dasselbe wie bei mir. Die Methode ist also einwandfrei. Die qualitativ

1) Man vergleiche ferner Berliner klin. Wochenschr. 1884. Nr. 40. S. 633. — du Bois-Reymond's Archiv f. Anat. u. Physiol. 1885. S. 146. Physiologische Abtheilung.

durch die Silberreaction nachgewiesene Arsensäure verdankte ihr Entstehen nur der Berührung mit den thierischen Theilen, nicht den an der Luft mit der arsenigen Säure angestellten Operationen und nicht dem Zusetzen der verdünnten Salpetersäure. Ganz so, wie H. Schulz und ich das früher eingehend begründet haben.

Die Ausfällung der entstandenen Arsensäuren kann sehr langsam geschehen oder ganz ausbleiben, wenn man mit einem Mangnesiumgemisch arbeitet, das viel Ammoniak verloren hat oder es während des Absetzens verliert. Darauf ist gut zu achten, dass diese Fehlerquelle nicht mit unterläuft, wie mir das einmal geschah.

Vortheilhafter und bequemer als mit dem Darme des lebenden Thieres stellt man den Versuch an mit der frischen Leber. Sie wird dem Thiere sogleich entnommen, nachdem es durch Durchschneiden der Carotiden getödtet worden ist, wird in der Wurstmaschine gut zerkleinert, mit 100 ccm einer 1 proc. schwach alkalischen Lösung arseniger Säure gemengt, 3 Stunden im Brütofen digerirt, dialysirt, und wie vorher auseinander gesetzt verarbeitet. Das Ergebniss wird — bei sachgemässem Arbeiten — stets ein breiter rothbrauner Niederschlag von arsensaurem Silber auf dem Filterchen sein.

Ehe ich zu den quantitativen Versuchen überging, wurde eigens die Frage der Ausfällung geprüft für den Fall, dass beide Oxydationsstufen des Arsens gleichzeitig in schwach alkalischer wässriger Lösung vorhanden waren.

Diese Lösung enthielt 0,1 Proc. As_2O_5 und 0,2 As_2O_3. Sie wurde mit dem salmiakreichen Magnesiumgemisch versetzt, der Niederschlag mit ammoniakalischem Wasser solange ausgewaschen, bis eine Probe des abfliessenden Waschwassers mit Salzsäure übersättigt mit Schwefelwasserstoff in der Kälte keine Veränderung erkennen liess. Der Niederschlag wurde dann in Salzsäure gelöst und diese Lösung in der Kälte 5 Minuten mit Schwefelwasserstoff behandelt. Es entstand nur eine schwache Opalescenz von Schwefel, keine Andeutung von Schwefelarsen. Demnach war alle arsenige Säure in das Filtrat übergegangen und auf dem Filter war nur Arsensäure geblieben. Die salzsaure Lösung wurde nun bis 80° erwärmt und wieder mit einem Strome von Schwefelwasserstoff behandelt. Sehr bald fiel Schwefelarsen aus. Und nun wurde das Filtrat in der Kälte dem Schwefelwasserstoffstrome ausgesetzt; fast augenblicklicher Niederschlag von Schwefelarsen.

Das wurde zweimal so ausgeführt, jedesmal mit dem gleichen Erfolge. Einmal hatte das Magnesiumgemisch 24 Stunden, das zweitemal 10 mal 24 Stunden eingewirkt.

Das salmiakreiche Magnesiumgemisch und das Auswaschen mit Ammoniakwasser genügten also, um die Lösungen der beiden Oxy-

dationsstufen des Arsens in den in meinen Versuchen vorkommenden Concentrationen von einander zu trennen.

Der qualitative Versuch wurde, stets mit positivem Ergebniss, 9mal angestellt. Es folgen jetzt die quantitativen.

Bei ihnen musste erwogen werden, dass arsenigsaures Natrium in wässriger Lösung längere Zeit an der Luft stehend allmählich zu arsensaurem wird.[1]) Ich habe das wiederholt an der Fowler'schen Lösung meiner zu Vorlesungszwecken dienenden Sammlung wahrgenommen (wobei freilich auch das vorhandene ätherische Oel als Sauerstoffüberträger mitbetheiligt sein konnte) und H. Schulz hat es in unseren Versuchen (Bd. XV. S. 330 u. 334) ebenfalls erwähnt. Für die uns hier angehende Zeit ist es sehr wenig, denn bei der Reaction mit Silbernitrat kam in den Controlversuchen von mir und C. Laar die etwa entstandene Arsensäure nie zum Vorschein. Die Fällung mittelst Schwefelwasserstoff ist jedoch empfindlicher, wie sich aus folgendem ergiebt.

10. Versuch.

50 ccm einer 1 proc. frisch bereiteten schwach alkalischen Lösung des bisher immer verwendeten As_2O_3 in Natriumcarbonat wurden 5 Stunden bei 38° in einem breiten offenen Becherglase digerirt, 42 Stunden in einen Dialysator von 18 cm Breite gethan, dann mit Ammoniak und 25 ccm der salmiakreichen Magnesiummischung versetzt.

Nach zweitägigem Stehen war eine Spur Niederschlag entstanden. Da sie jedoch so gering war, dass an deren Verarbeitung nicht wohl gedacht werden konnte, so wurden zu ihrer Aufnahme 0,15 Natriumphosphat hinzugefügt. Weiteres Stehen von 16 Stunden, Abfiltriren u. s. w. in bekannter Weise [2]), Prüfen mit Schwefelwasserstoff, dass in dem in Salzsäure gelösten Niederschlag keine arsenige Säure mehr vorhanden sei, und schliesslich Ausfällen mit H_2S in der Hitze ergab einen deutlichen Niederschlag von Schwefelarsen.

Ausbeute: 0,6 mg $As_2S_3 + S_2 = 0{,}4\ As_2O_5 = 0{,}4\ As_2O_3$. Mithin 0.08 Proc. der gesammten arsenigen Säure war als Arsensäure im Dialysat vorhanden.

Es erhellt aus der niedrigen Procentziffer dieses Versuches, die ich in einem zweiten bestätigt fand, dass, verglichen mit den nunmehr folgenden Procentziffern, sie keine Bedeutung hat für die Arsensäure, welche bei der Verwendung von Organsäften gewonnen wurde. Vielleicht war ein Theil schon vorher da.

---

1) Fresenius: Ann. Chem. u. Pharm. 1855. Bd. XCIII. S. 384.

2) Fresenius, Anleitung zur quantitativen Analyse. 1875. Bd. I. S. 369.

11. Versuch.

Kaninchen durch Carotisschnitt getödtet. Ein meterlanges Stück des Dünndarms wird durch Ausdrücken mittelst der Finger seines Inhaltes entleert in 50 ccm einer schwach alkalischen Lösung von arseniger Säure in Natriumcarbonat. 2 Stunden im Brütofen, 24 Stunden im Schlauchdialysator. Magnesiumgemisch mit doppeltem Salmiakgehalt. Verarbeiten des Niederschlages wie vorher bei den qualitativen Versuchen bis zum Einleiten eines Stroms von Schwefelwasserstoff in die salzsaure Lösung. Das Einleiten während 6 Minuten in der Kälte giebt nur etwas Schwefelopalescenz, in der Wärme über 70° einen starken dunkelgelben Niederschlag. Er wird mit Schwefelkohlenstoff ausgezogen, um den Schwefel zu entfernen, und dann nach Wiederlösen in Ammoniak als As_2S_3 bestimmt.

Ausbeute: 7,6 mg As_2S_3 = 7,1 As_2O_5 = 6,1 As_2O_3, Mithin oxydirt wurde zu Arsensäure 1,2 Proc. der arsenigen Säure, die mit dem Darminhalt gemengt worden war.

Diese Ziffer ist natürlich viel zu niedrig, und zwar aus dem einfachen Grunde, dass die Arsensäure, die auf dem Dialysator blieb, gar nicht zur Fällung und Wägung kam. Die Dialyse so lange auszudehnen, bis alles durchgetreten, hätte zu viel Zeit erfordert und dann den Einwand aufkommen lassen, dass die langdauernde Berührung mit der Luft den Haupttheil der Oxydation veranlasst habe. Ferner hätte das Aussenwasser oft erneuert werden müssen und damit wären hinderliche Verdünnungen geschaffen worden, die man gleichwohl durch Eindampfen nicht hätte beseitigen dürfen. Endlich besteht die Möglichkeit, dass ein Theil der Arsensäure in unlös lichen Verbindungen, z. B. als Calciumsalz, auf dem Pergamentpapier liegen blieb.

Die Bildung des Niederschlages von arsensaurem Ammonmagnesium erfolgte auch dann noch, nachdem der erstgebildete, der freilich die grosse Hauptsache ausmachte, abfiltrirt und verarbeitet war. Die vollkommene Ausscheidung nimmt längere Zeit in Anspruch, und die wurde hier nie ganz abgewartet, weil auch das zu dem erwähnten Einwand geführt haben würde.

12. Versuch.

85 g der frischen Leber eines soeben durch Carotisschnitt getödteten Kaninchens werden fein zerschnitten in 50 ccm einer 1 proc. schwach alkalischen Lösung von As_2O_3 in Natriumcarbonat vertheilt. 2 Stunden im Brütofen, 50 Stunden mit dem dreifachen Aussenwasser im Schlauchdialysator. Der gut ausgewaschene Niederschlag gab in Salzsäure gelöst mit Schwefelwasserstoff in der Kälte während 5 Minuten nur die Schwefelopalescenz, in der Wärme über 70° einen starken Niederschlag.

Ausbeute: 46,5 mg $As_2S_3 + S_2 = 34,5\ As_2O_5 = 29,7\ As_2O_3$. Mithin wurde zu Arsensäure oxydirt 5,9 Proc. der arsenigen Säure, die mit der zerkleinerten Leber gemengt worden war.

Auch hier ist die Ziffer der gewonnenen Procente aus dem gleichen Gründen wie vorher zu niedrig.

13. Versuch.

Die Milz eines vor einer Stunde geschlachteten Ochsen wird zum Theil in der Wurstmaschine zerkleinert und dadurch die Pulpa von dem Fasergerüst getrennt. 130 g von jener werden mit 100 ccm der genannten Lösung von arseniger Säure gut gemengt, 6 Stunden bei 37° digerirt, in den Schlauchdialysator gethan, mit 525 Aussenwasser versehen und so 24 Stunden in den kühlen Keller hingestellt.

Nach Ablauf dieser Zeit reagirt das Dialysat eine Spur sauer; von Fäulnissgeruch ist nichts vorhanden. Es wird zum Niederschlagen der Phosphate mit Ammoniak versetzt, das Filtrat mit der salmiakreichen Magnesiummischung versetzt und weitere 48 Stunden hingestellt. Darauf weiter verarbeitet. Einleiten von H_2S in der Kälte während 5 Minuten ergab eine ganz schwache Opalescenz von Schwefel, in der Hitze reichliche Fällung.

Ausbeute: 30,8 mg $As_2S_3 + S_2 = 22,9\ As_2O_5 = 19,7\ As_2O_3 =$ 2,0 Proc. des im Ganzen vorhanden gewesenen As_2O_3.

In diesem Versuche waren angewandt worden gegen 200 ccm Waschwasser. Nach Fresenius[1]) kann man auf je 30 ccm davon 1 mg arsensaures Ammonmagnesium Verlust rechnen und demnach der Ausbeute hinzufügen. Ich habe das jedoch weder hier noch in einem der übrigen Versuche gethan. Das kommt hinzu zu dem, was ich unter Versuch 11 über das Zuniedrigsein meiner Zahlen aus sonstigen Gründen gesagt habe.

Das Filtrat des Magnesiumniederschlages wurde etwas eingedampft, mit Salzsäure übersättigt und in der Kälte mit Schwefelwasserstoff durchströmt. Die Fällung trat sofort ein. Ausgewaschen, getrocknet und gewogen war die:

Ausbeute:

538,1 mg $As_2S_3 = 433,1\ As_2O_3$ unoxydirt geblieben im Dialysat,
19,7 As_2O_3 die oxydirt wurden, dazu gerechnet,
452,8 zusammen.

Es waren also oxydirt $(0,4582 : 0,0197 = 100 : x)$ 4,3 Proc. des dialysirten As_2O_3.

14. Versuch.

Gekochte Leber. Zwei frische Lebern vom Kaninchen werden in der Wurstmaschine zerkleinert, in kaltes Wasser gethan, eine Stunde lang

1) Quantitative Analyse. 1875. Bd. I. S. 370.

gekocht, herausgenommen, wiederholt mit Wasser ausgewaschen, abgeseiht und in einem Tuch mit den Händen ausgepresst. Sie wogen so 62 g. Hinzugefügt zu 50 ccm der obigen Arseniklösung. Mit Wasser verdünnt, 4 Stunden im Brütofen bei 38°. Dann in einen Dialysator von 18 cm Breite. Drei und einhalb mal mehr Aussenwasser.

Nach Stehen von 48 Stunden mit dem Magnesiumgemisch versetzt. Im Laufe der nächsten Tage entstand so wenig Niederschlag, dass es geboten schien, zu seiner Aufnahme 0,15 Natriumphosphat hinzuzufügen. Verarbeiten wie früher. In der Kälte während 5 Minuten mit Schwefelwasserstoff nur geringe Opalescenz von Schwefel, in der Wärme über 70° deutlicher Niederschlag.

Ausbeute: 3,0 mg $As_2S_3 + S_2 = 2{,}2\ As_2O_5 = 1{,}9\ As_2O_3 = 0{,}38$ Proc. von der gesammten arsenigen Säure.

15. Versuch.

Mit Chloroform behandelte Leber. Zwei frische Kaninchenlebern wurden mit Scheeren fein zerschnitten und im Gewicht von 160 g mit 75 ccm übersättigtem Chloroformwasser übergossen, 20 Minuten stehen gelassen, mit 50 ccm der Arseniklösung gut gemengt, 5 Stunden bei 38° digerirt und dann in den breiten Dialysator gethan, worin sie 40 Stunden mit etwa der vierfachen Menge Aussenwasser standen. Mit Ammoniak und dann mit Magnesiumgemisch versetzt, drei weitere Tage im Kühlen stehen gelassen. Bearbeitet wie vorher. Die salzsaure Lösung des Niederschlages war frei von arseniger Säure.

Ausbeute: 31,8 mg $As_2S_3 + S_2 = 23{,}6\ As_2O_5 = 20{,}3\ As_2O_3 =$ **4,0** Proc. von der gesammten arsenigen Säure.

Da die Siedehitze das Organische tödtet, das Chloroform nur die Zellen, nicht die Fermente, so lassen sich an diese beiden Versuche und ihr Ergebniss weitere Betrachtungen anknüpfen über die eigentliche Ursache der Oxydation. Es kann zu diesem Zwecke auch dienen der folgende, allerdings der früheren Reihe zugehörige Versuch.

16. Versuch.

Die 30 cm lange Dünndarmschlinge eines lebenden Kaninchens wird durch Streichen von ihrem Inhalte befreit und dann durch öfteres Durchspülen einer lauwarmen Kochsalzlösung von 0,7 Proc. so viel wie möglich entleert. Zubinden der unteren Oeffnung, Einfüllen und Vertheilen von 10 ccm einer alkalischen 1 proc. Lösung von arsenigsaurem Natrium, Liegenlassen 38 Minuten. Tödtung des Thieres und Untersuchen des Inhaltes der Darmschlinge nach Dialyse qualitativ auf Arsensäure.

Ausbeute fast Null, obschon nach der nämlichen Methode diese stets vorhanden war, wenn der Dünndarminhalt mit digerirt und in den Dialysator gebracht worden war.

Wir haben also nach Wegspülen des Darmsaftes so gut wie gar kein positives Resultat, nach Kochen der zerkleinerten Leber ein

aussergewöhnlich geringes und nach Behandeln der zerkleinerten Leber mit Chloroform ein noch gut zu nennendes. Es möge einstweilen diese Schwächung der Reaction nur als Folie dienen für ihr ungestörtes Auftreten, wie es die früheren Versuche und besonders die beiden folgenden sehr schön zeigen.

17. Versuch.

Zwei frische Kaninchenlebern zusammen 125 g. In der Wurstmaschine zerkleinert und mit 50 ccm der Arseniklösung 4 Stunden bei 37° digerirt, 42 Stunden im breiten Glockendialysator mit der vierfachen Menge Aussenwasser gelassen. Mit Ammoniak versetzt und dann ohne Abfiltriren des dadurch entstandenen Niederschlages mit dem Magnesiumgemisch gefällt. Stehen 3 Tage lang im Kühlen. Abfiltrirt und wie früher verarbeitet. In der Kälte fällt durch Schwefelwasserstoff während 5 Minuten nichts, in der Wärme über 70° reichlich.

Ausbeute: 68,7 mg $As_2S_3 + S_2$ = 51,0 As_2O_5 = 43,9 As_2O_3, oder 8,8 Proc. des ursprünglichen As_2O_3.

Um weiter zu bestimmen, wie viel Arsenik überhaupt durch den Dialysator gegangen und wie viel davon oxydirt worden war, wurde das Filtrat mit Salzsäure übersättigt und in der Kälte mit Schwefelwasserstoff behandelt.

Ausbeute:
188,1 mg As_2S_3 = 151,4 As_2O_3 unoxydirt geblieben im Dialysat,
43,9 As_2O_3 die oxydirt wurden, dazu gerechnet,
195,3 zusammen.

Es wurden also oxydirt (0,1953 : 0,0439 = 100 : x) **22,5** Proc. des dialysirten As_2O_3.

18. Versuch.

Zwei in der Wurstmaschine zerkleinerte, ganz frische und möglichst blutleere Kaninchenlebern im Gewichte von zusammen 115 g werden mit 50 ccm der vorher genannten 1 proc. Lösung von As_2O_3 gut gemischt, etwas Wasser bis zur Bildung eines losen Breies zugesetzt, 7 Stunden bei 38 digerirt und dann in den gewohnten breiten Dialysator gebracht. Vierfache Menge Aussenwasser. Dialyse von 40 Stunden. Das Dialysat ist frei von fauligem Geruch und reagirt schwach alkalisch. Wird mit Ammoniak und später mit dem salmiakreichen Magnesiumgemisch versetzt. 3 Tage Stehen. Erster Niederschlag wie gewöhnlich verarbeitet. Der zweite Niederschlag, der in dem klaren Filtrate nach einigen Tagen entstanden war, ebenso. Am Ende jedesmalige längere Prüfung des angesäuerten Waschwassers mit H_2S in der Kälte. Keine Andeutung von Niederschlag. Es war also alle mitdialysirte arsenige Säure von dem Filter entfernt. Jetzt Fällen des in Salzsäure gelösten Filterrückstandes in der Hitze durch Schwefelwasserstoff. Trocknen bis zum Gleichbleiben des Gewichtes u. s. w.

Ausbeute: 82,9 mg $As_2S_3 + S_2 = 61{,}5\ As_2O_5 = 52{,}9\ As_2O_3$. Das ergiebt von dem gesammten angewandten As_2O_3 **10,6** Proc., die unter dem Einflusse des Leberbreis oxydirt worden sind.

Das nur arsenige Säure enthaltende Filtrat wurde mit Salzsäure übersättigt und mit Schwefelwasserstoff in der Kälte lange Zeit hindurch ausgefällt, der Niederschlag in gewogenem Filter über 3 Stunden bei 100° getrocknet.

Ausbeute:

194,9 mg As_2S_3 = 0,1569 As_2O_3 unoxydirt geblieben im Dialysat,
0,0529 As_2O_3 die oxydirt wurden, dazu gerechnet,
0,2098 zusammen.

Es wurden also oxydirt (0,2098 : 0,0529 = 100 : x) **25,2** Proc. des dialysirten As_2O_3.

Aus den vorstehenden Versuchen geht abermals klar hervor:

Arsenige Säure in schwach alkalischer Lösung wird unter dem Einflusse des frischen Saftes des Dünndarms, der Milz und besonders der Leber in beträchtlicher Menge zu Arsensäure oxydirt.

Die Fortsetzung dieser Versuche ist im Gange.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Zur Pharmakologie des Bromäthyls.

Von

Prof. Dr. med. H. Dreser.

Gelegentlich einer längeren Versuchsreihe, die ich Herrn Dr. Hennicke im hiesigen Institut anzustellen veranlasste und welche er in seiner Dissertation: „Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanästhetica 1895" veröffentlichte, stellte sich heraus, dass selbst bei sehr niedriger Concentration der Dämpfe des Bromäthyls in der eingeathmeten Luft (2—3 Proc.) und trotz verhältnissmässig kurzer Dauer der Inhalation (22—30 Minuten) die weissen Ratten, welche als Versuchsthiere dienten, regelmässig am folgenden Tage starben.

Die sämmtlichen Thierversuche im Folgenden sind mit dosirten Gemischen von Bromäthyldampf mit Luft ausgeführt; über ihre Herstellung vgl. den „Anhang".

Aus Herrn Hennicke's Dissertation führe ich folgende Versuche an: Eine Ratte, bei welcher der Cornealreflex geschwunden war nach 17 Minuten langem Aufenthalt unter einer Glasglocke, die fortwährend mit einer Luft, die 4 Proc. Bromäthyldampf enthielt, ventilirt wurde, erholte sich nach im Ganzen nur 22 Minuten dauernder Einwirkung dieser dosirten Mischung schnell. Schon nach 6 Minuten vermochte sie wieder zu klettern und bewegte sich wie eine gesunde Ratte; trotzdem starb sie in der folgenden Nacht.

Eine andere mit 3 Proc. BrC_2H_5 narkotisirte Ratte, die nach 10 Minuten den Cornealreflex verloren hatte und 30 Minuten unter der Glocke gewesen, erholte sich ebenfalls rasch und anscheinend vollkommen, ging aber gleichwohl in der folgenden Nacht ein. Ja sogar bei nur 2 Proc. Bromäthyldampf, der in dieser Verdünnung eine vollkommene Narkose überhaupt nicht mehr zuwege brachte, trat nachträglich dennoch der Tod ein, wie folgendes Protokoll zeigt (S. 40):

Versuch XIV. 2 Proc. BrC_2H_5-Dampf. Ratte 117 g schwer.

4 h. 56 m. Unter die Glocke gebracht.

5 h. — m. Scheinbar wenig belästigt, zeigt keine Unruhe, Athmung etwas beschleunigt.

5 h. 4 m. Verhält sich meist ruhig, bewegt sich ziemlich sicher, nur etwas schwerfällig.

5 h. 10 m. Etwas unsicher.

5 h. 12 m. Schwankt stärker.

5 h. 56 m. Versuch abgebrochen. Das aus der Glocke entfernte Thier ist noch nicht narkotisirt, erholt sich schnell; es stirbt in der folgenden Nacht. Aus der Blase entleeren sich auf Druck ein paar Tropfen blutigen Harns.

Aus meinen eigenen Versuchsprotokollen führe ich noch folgenden Versuch an: 3 Ratten wurden von 5 h. 20 m. bis 5 h. 50 m. Nachm. mit 5 Proc. BrC_2H_5-Dampf narkotisirt; sie erholen sich nach 1/4 Stunde ganz gut, klettern und balanciren auf einer schmalen Leiste wie unversehrte Ratten. Eine von ihnen wurde bereits Abends 10 h. 20 m. todt gefunden, die anderen beiden leben noch, athmen aber mühsam; am folgenden Morgen um 5 h. 50 m. fand ich die zweite todt vor; die dritte war offenbar 2—3 Tage lang schwer krank, blieb aber doch am Leben.

Der eigenthümlichen, erst spät auftretenden Bromäthylnachwirkung in diesen Thierversuchen kann man aus der Casuistik einen von Jendritza[1]) mitgetheilten „Fall von Bromäthylintoxication" zur Seite stellen.

Ein 18jähriges Dienstmädchen hatte in Bromäthylnarkose eine Zahnoperation überstanden, wonach weder dem Zahnarzt noch auch der Herrschaft nach ihrer Rückkehr etwas Beunruhigendes aufgefallen war. Am Tage darauf wurde sie Mittags bewusstlos daliegend vorgefunden, Respiration ruhig, nicht beschleunigt, Puls 100, kräftig, regelmässig, im Gesicht keine Cyanose, Pupillen mittelweit, starr, Kiefer fest aufeinandergepresst; Sensibilität vollständig erloschen. Es wurden Eisumschläge auf den Kopf und kalte Abreibungen applicirt, und die Extremitäten gebürstet; nach 1 1/2 Stunden kam sie wieder zu sich, die Sprache kehrte erst nach einer weiteren halben Stunde wieder.

Die Versuche an den Ratten wie auch die Jendritza'sche Beobachtung legen die Vermuthung nahe, dass wohl das inhalirte Bromäthyl nicht wieder völlig durch die Lungen ausgeathmet worden ist, sondern zum Theil im Körper, vielleicht an den Nervenzellen, haften

1) Therapeut. Monatshefte 1892. S. 152.

geblieben ist und dann später allmählich durch die chemischen Processe im Organismus eine weitere Zerlegung erleidet, so dass intermediäre Producte entstehen, die offenbar viel energischer wirken als das Bromäthyl selbst, woraus sie sich bildeten. Die nächstliegende Vermuthung ist eine Verseifung des Bromäthyls in den alkalischen Gewebssäften anzunehmen; ich stellte deshalb eine 0,25 proc. CO_3Na_2-Lösung, die ich mit Bromäthyl durch Schütteln damit gesättigt und dann filtrirt hatte, auf 6 Stunden in den Brütschrank bei 36° C. Nach dieser Zeit geprüft auf Brom in anorganischer Form mittelst Salpetersäure und Silbernitrat resultirte nur eine weisse Trübung, kein Niederschlag. Die Zerlegung des Bromäthyls erfolgt demnach nur sehr langsam in einer so schwach alkalischen Sodalösung, wie sie der Blutalkalescenz ungefähr entspricht. Unter der weiteren Einwirkung der Silberlösung in der Kälte vermehrte sich der Silberniederschlag ziemlich rasch, eine bereits von der Arzneiprüfung des BrC_2H_5 her bekannte Thatsache.

Bei den relativ geringen Mengen von Brom, die sich überhaupt im Harn nachweisen liessen, war es aussichtslos, nach einem eventuellen intermediären Stoffwechselproduct des Bromäthyls zu fahnden; für die vermuthete Retention von BrC_2H_5 im Organismus war die Bestimmung des Broms in der mit Sodazusatz angefertigten Harnasche auch ausreichend; auch kam es mir nicht darauf an, das Brom in nur anorganischer Verbindung zu suchen, wie C. Binz[1]), und deshalb war mein Verfahren etwas anders als bei ihm.

Vor der Veraschung der Harne wurde zur Schonung des Platintiegels die Phosphorsäure durch Baryt, aus dem Filtrat der überschüssige Baryt durch Kohlensäure und Aufkochen unter Sodazusatz entfernt, das Filtrat eingedampft und geglüht; die von der Salzmasse umschlossenen Kohlereste gut ausgewaschen. Das Filtrat auf ein kleines Volumen eingeengt und nach der von E. Berglund 1885 angegebenen Methode, um Chlor und Brom quantitativ zu scheiden[2]), nach beinahe vollkommener Neutralisation mit saurem Kaliumsulfat angesäuert; der hierdurch gelockerte BrH wird durch zugebrachte etwas überschüssige Kaliumpermanganatlösung zu freiem Brom oxydirt, während die gleichzeitig anwesenden Chloride bei diesem Verfahren nicht oxydirt werden. Aus dieser Mischung wird das Brom mittelst Durchleitens eines Luftstroms entfernt, den ich nach dem Vorgange Nencki's[3]) durch eine Jodkaliumlösung treten liess, wo das Brom

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 201.
2) Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. XXIV. S. 184.
3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 318.

das Jod deplacirte; das freigemachte Jod, in der überschüssigen Jodkaliumlösung sich mit gelber bis rothbrauner Farbe lösend, wurde mit $^1/_{10}$ Normalhyposulfitlösung titrirt; 1 ccm letzterer Lösung entspricht 0,008 Brom.

Kaninchenversuche.

I. Kaninchen, 2600 g, sehr abgemagert, Vormittags 1 Stunde lang mit 1 Proc. BrC_2H_5-Dampf, Nachmittags ebenso lang mit 2 Proc. behandelt. Am anderen Morgen 15 ccm Harn vorgefunden mit **0,0096 Br**. Nachmittags werden 70 ccm Harn durch Druck aus der Blase entleert; sie enthielten **0,028 Br.** Am folgenden Tage starb das schon kränkliche Thier.

II. Kaninchen, 1710 g, männlich, gesund. Vorm. $1^1/_2$ Stunden lang und Nachm. 1 Stunde mit 3 Proc. BrC_2H_5-Dampf behandelt. Es erholt sich zunächst von der nicht einmal vollkommenen Narkose gänzlich; aber am folgenden Vormittag kann es sich nicht mehr auf den Füssen halten; bei Bewegungen regelmässig Zittern. Temperatur im Rectum um 10 h. 29,0° C. Stirbt um 10 h. 30 m. mit schaumiger Respiration unter (Erstickungs-?) Zuckungen. Der nach der zweiten Narkose gesammelte Harn enthielt **0,0128 Br.**

III. Kaninchen, 2060 g, weiblich. 3 Proc. BrC_2H_5 eine halbe Stunde lang geathmet; nach einer halben Stunde wieder erholt. Am folgenden Morgen 136 ccm eiweissfreien Harn mit **0,0152 Br**; 100 ccm vom folgenden Tag enthielten nur noch **0,008 Br.**

IV. Kaninchen, 1580 g, männlich. 1 Stunde lang 3 Proc. BrC_2H_5 athmend, fängt schon nach 5 Minuten an wieder zu sich zu kommen. Der Harn von 2 Tagen zusammen enthielt **0,0199 Br.**

V. Kaninchen, 1650 g, weiblich. Vorm. 1 Stunde 5 Proc. BrC_2H_5 athmend. Nachm. 30 ccm Harn mit **0,0056 Br**; am folgenden Vorm. 55 ccm mit **0,0136 Br.**

VI. Kaninchen, mager, zu Ende der 50 Min. dauernden Narkose mit 5 Proc. BrC_2H_5 gestorben.

VII. Kaninchen, mager, zu Ende der 60 Min. dauernden Narkose mit 5 Proc. BrC_2H_5 gestorben.

In dem aus der Blase beider Kaninchen entnommenen Harn war keine Spur Brom nachweisbar, offenbar weil die Zeit zur Ausscheidung zu kurz war.

VIII. Kaninchen, 1450 g, nach 1 stündiger Einathmung von 5 Proc. BrC_2H_5 beinahe todt; am folgenden Morgen in 105 ccm Harn **0,005 Br.**

IX. Kaninchen, 1920 g, männlich. 1 Stunde lang 5 Proc. BrC_2H_5 athmend. In 120 ccm Harn **0,0221 Br.**

Im Interesse des Nachweises war in diesen Thierversuchen die Dauer der Narkose viel länger als beim Menschen gewählt worden, mindestens betrug sie eine halbe Stunde.

Es war mir deshalb von besonderem Interesse, ob bei den nur wenige Minuten dauernden Bromäthylnarkosen ebenfalls Bromäthyl im Organismus zurückgehalten würde.

Auf der Bonner chirurgischen Klinik bekam ich den Harn von 7 Patienten, die mit Bromäthyl für kurzdauernde Operationen narkotisirt waren. Leider konnte ich nicht das ganze Material von Bromäthylnarkosen ausnutzen, da die meisten behufs schmerzloser Injection von Jodoformöl in tuberculöse Gelenke vorgenommen wurden, wonach wahrscheinlich Chlor, Brom und Jod zugleich im Harn zugegen gewesen waren. Die 7 Patienten hatten vorher und nach der Bromäthylnarkose keinerlei andere Brom- oder Jodpräparate weder äusserlich noch innerlich bekommen.

Bromäthylnarkosen am Menschen.

I. Harnmenge 24 Stunden post operat. 1450 ccm mit **0,116 Br.**

II. Desgl. fast 1000 ccm mit **0,176 Br.**

III. Pat. nur unvollständige BrC_2H_5-Narkose; darauf im Harn von 24 Stunden nur **0,0628 Br.**

IV. Junger Mensch mit nur schwacher Narkose; in 10 Stunden 300 ccm Harn mit nur **0,0168 Br.**

V. Alter Mann (aus Versehen war der Harn von Mittags bis Abends fortgegossen worden), der Nachtharn 218 ccm enthielt **0,0219 Br.**

VI. Bis Abends 665 ccm Harn entleert mit **0,2500 Br**, am folgenden Morgen 340 ccm Harn mit **0,0897 Br.**

VII. Harn bis zum folgenden Morgen 1080 ccm mit **0,0173 Br.**

Am stärksten war die Bromausscheidung bei Patient VI, der bis zum folgenden Morgen circa $^1/_3$ g Brom entfernte; jedenfalls war auch bei denjenigen Patienten, bei welchen die Narkose mit der gewöhnlichen Bromäthylmenge (15 g) nur unvollkommen gelungen war, stets Brom im Harn ausgeschieden worden, nur hatte keine so ausgiebige Retention von Bromäthyl im Körper stattgefunden, dass es bei der nachträglichen chemischen Umwandlung dieses Moleküls zu einer schädlichen Nachwirkung kam. Die oben ausgesprochene Vermuthung, dass Bromäthyl im Organismus zurückgehalten werde, ist durch vorstehende quantitative Bestimmungen als richtig erwiesen und damit eine thatsächliche Grundlage für das Verständniss der nach anfänglicher Euphorie auftretenden schädlichen Nachwirkungen gegeben. Die Disposition dazu ist, wie die 7 Patienten beweisen, bei jedem vorhanden, da jeder Brom in seinem Urin hatte.

Andererseits zeigen gerade die Thierversuche, dass bei einem solchen Narcoticum, welches wie BrC_2H_5 im Organismus zurückbehalten und nachträglich in eine besonders giftige Form umgewandelt wird, selbst das vorsichtigste und genaueste aller Narkoseverfahren, die Methode der dosirten Gemische, vor üblen Zufällen keineswegs zu schützen vermag.

ANHANG.

Es erübrigt noch eine Beschreibung, wie die „dosirten Gemische“ für Bromäthyl, Aether, Chloroform und jedes beliebige andere Narcoticum mit einfachen Laboratoriumshilfsmitteln hergestellt wurden.

Eine constante Menge Luft (z. B. 1 oder 3 Liter) wird in eine mit Müller'schen Wasserventilen versehene Glaskugel durch Niedrigstellen eines Niveaugefässes eingesogen und durch Hochstellen desselben ausgetrieben in eine Rohrleitung, wo die für den beabsichtigten Procentgehalt an Dämpfen berechnete Menge flüssigen Bromäthyls von unten durch eine eingeschmolzene Glasrohrspitze zufliesst. In der abwärts geneigten Rohrleitung gelangt das flüssige Narcoticum an eine von heissem Wasser umgebene Stelle, wo es sich in Dampf verwandelt und in ein geräumiges Mischgefäss übertretend sich gleichmässig mit der strömenden Luftportion zu dem „dosirten Gemisch“ mengt, welches dann zu den frei und unverletzt unter einer genügend grossen Glasglocke sich bewegenden Versuchsthieren hinzutritt.

Für die Berechnung kommt der Umstand sehr zu Statten, dass der in der Athemluft zur Narkose nöthige Procentgehalt an Bromäthyl soweit vom Sättigungspunkte des Bromäthyldampfes entfernt ist, dass wir das Narcoticum nicht mehr als im Dampf-, sondern als im Gaszustand bei der Versuchstemperatur vorhanden ansehen können; wir können darum auch die Avogadro'sche Regel für unsere Berechnung anwenden.

Nach Regnault's Messungen ist die Dampfspannung des Bromäthyls bei 20° C. = 380,3 mm Quecksilber; ein bei 20° mit BrC_2H_5-Dampf gesättigter Luftraum von Atmosphärendruck würde genau zur einen Hälfte aus Luft, zur anderen aus Bromäthyldampf bestehen: $\frac{760}{380} = \frac{50}{100}$.

Zur Berechnung des Volumens flüssigen Bromäthyls, welches verdampft werden muss, um die verschiedenprocentigen dosirten Gemische zu bekommen, geht man vom Moleculargewicht des BrC_2H_5 = 109 aus. Im idealen Gaszustand würde bei 0° C. und 760 mm Hg 1 Liter Bromäthylgas, da 1 Liter H_2 0,08961 wiegt,

$$\frac{109}{2} \times 0{,}08961 = 4{,}8838 \text{ g wiegen.}$$

Als Flüssigkeit nehmen diese 4,88 g BrC_2H_5, dessen specifisches Gewicht 1,445 ist, den Raum $\frac{4{,}8838}{1{,}445} = 3{,}3798$ ccm ein.

Bei unserem Apparat muss die zu einer constanten Luftmenge (z. B. 1000 ccm) beizufügende Bromäthylgasmenge stets um etwa

grösser sein als p, der verlangte Procentgehalt; denn das Volum der fertigen Mischung ist ja nicht 1000, sondern 1000 + x; die Menge x soll auf 1000 + x bezogen p Procent ergeben, also

$$\frac{1000 + x}{x} = \frac{100}{p}, \text{ woraus } x = \frac{1000\,p}{100 - p};$$

x ccm Bromäthylgas haben aber das Volum $\frac{3{,}3798 . x}{1000}$ ccm in Form des flüssigen Bromäthyls.

In dieser Weise ist die folgende Tabelle gewonnen:

p = Proc.	x = ccm BrC_2H_5-Gas	ccm BrC_2H_5 flüssig
1	10,10	0,034
2	20,41	0,069
3	30,93	0,105
4	41,24	0,139
5	52,63	0,178
6	63,83	0,216
7	75,27	0,254
8	86,96	0,294
9	98,90	0,334
10	111,11	0,376
11	123,6	0,418
12	136,36	0,461

Die von mir construirte Messburette war so enge gewählt, dass man 0,01 ccm noch bequem abmessen konnte; die Werthe des dritten Stabes wurden daher auf Hundertelcubikcentimeter abgerundet. Das obere Ende der Bürette stiess Glas an Glas an die in die Luftleitung eingeschmolzene Glasrohrspitze und war vor Beginn der Austreibung und Abmessung des Bromäthyls damit bis oben angefüllt. Die Entleerung geschah durch Aufsteigenlassen einer Quecksilbersäule, die das Bromäthyl in den Luftweg hinüberdrückte, bis zu dem aus der Tabelle zu entnehmenden Volum. Das Steigen der Quecksilbersäule wurde bewirkt durch Heben eines Quecksilbergefässes, das mit dem Niveaugefässe für die Austreibung der Luft durch eine über Rollen laufende Schnur verbunden war, so dass sich automatisch mit jeder Luftabmessung auch die Abmessung und Austreibung des flüssigen Narcoticums vollzog. Der Wiederersatz für das verbrauchte vollzog sich ebenfalls von selbst dadurch, dass die beim Herablassen des Niveaugefässes sich senkende Quecksilbersäule dem Bromäthyl die Communication mit einer am Nullpunkte der Theilung seitlich im spitzen Winkel angeschmolzenen, dann parallel mit der Bürette nach aufwärts laufenden Nachfüllröhre freigab; das obere Ende dieses Füllrohres war zu einem kleinen Reservoir für Bromäthyl erweitert, dessen Flüssigkeitsspiegel ungefähr im Niveau der Ausflussspitze erhalten wurde, die sich durch

Capillarität bis oben vollsog. Sobald die sinkende Quecksilbersäule unter den Nullpunkt der Theilung zurückwich, füllte sich das Bromäthyl nach dem Gesetz der communicirenden Röhren von selbst auf und es war alles wieder für den nächsten Turnus bereit; es war also nichts weiter nöthig als das Niveaugefäss für die Luftabmessung abwechselnd hoch und niedrig zu stellen, nachdem einmal vor Beginn des Experiments die Höhe, bis zu der die Quecksilbersäule aufsteigen sollte, regulirt war. Mittelst dieser aus ganz einfachen Mitteln construirten Vorrichtung wurden auch Aether, Chloroform und andere Anaesthetica untersucht.

XVIII.

Bemerkungen zur Infusion blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung in das Gefässsystem.

Von

Philipp Knoll.

(Mit 8 Abbildungen.)

Seit den Versuchen von Cohnheim und Lichtheim[1])*) die jüngst von Dastre und Loye[2]) wiederholt wurden, ohne dass diese von der Arbeit ihrer Vorgänger Notiz genommen, ist es bekannt, dass man Thieren blutwarme physiologische Kochsalzlösung im mehrfachen Volumen ihres Blutes in das Gefässsystem infundiren kann, ohne andere ausgeprägte Wirkungen zu erzielen, als die einer Verdünnung des Blutes und Vermehrung der Secretion und Transsudation.

Als ich dazu schritt, diese Thatsache auszunutzen, um durch Infusion einer 0,6 proc. Kochsalzlösung von 0° C. eine beträchtliche Abkühlung von Versuchsthieren zu erzielen, hatte ich Anlass, mich in einer Anzahl von Vorversuchen zunächst selbst von den Erscheinungen bei Infusion blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung an dem von mir gebrauchten Versuchsthiere, dem Kaninchen, zu überzeugen, und will hier in Kürze über einige bemerkenswerthere Ergebnisse dieser Vorversuche berichten.

Ausgeführt wurden diese Vorversuche derart, dass ich durch eine mit einem kurzen Seitenrohr versehene Neusilbercanüle, die wie das Seitenrohr durch einen Hahn verschliessbar war, 0,6 proc. auf 41° C. erwärmte Kochsalzlösung aus einer 50 ccm haltenden Bürette in eine Vena jugularis externa einfliessen liess. Je nach dem Gewicht des Thieres liess ich 30—60 ccm in 10 Minuten einfliessen, was, da das Gewicht der verwendeten Thiere zwischen 960 und 1850 g schwankte, so ziemlich der Versuchsanordnung von Dastre und Loye entsprach, die in den „gut verlaufenden Fällen“, d. h. in jenen, in welchen das

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

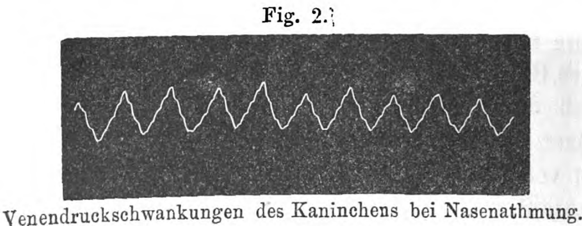
Thier nicht vorzeitig zu Grunde ging, nicht mehr als 3,5 ccm pro Kilo und Minute bei Kaninchen infundirten (2, S. 98).

Die Zuflussgeschwindigkeit konnte durch Wechsel in der Hahnstellung an der Canüle während der ganzen Versuchsdauer ziemlich gleichmässig erhalten werden. Vom Seitenrohr der Canüle aus wurde bei gewissen Versuchen die Curarisirung des Versuchsthieres im Versuchsverlaufe vorgenommen, in anderen Fällen wieder durch Verbindung mit einer sehr empfindlichen Schreibtrommel die Verzeichnung der Druckschwankungen in der Jugularvene erzielt, eine einfache, zum Zweck der Demonstration gewisser Erscheinungen sehr brauchbare Einrichtung.

Fig. 1.

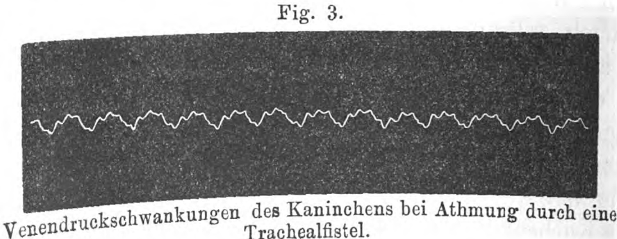
Venendruckschwankungen des Kaninchens bei Nasenathmung.

Fig. 2.



Venendruckschwankungen des Kaninchens bei Nasenathmung.

Fig. 3.



Venendruckschwankungen des Kaninchens bei Athmung durch eine Trachealfistel.

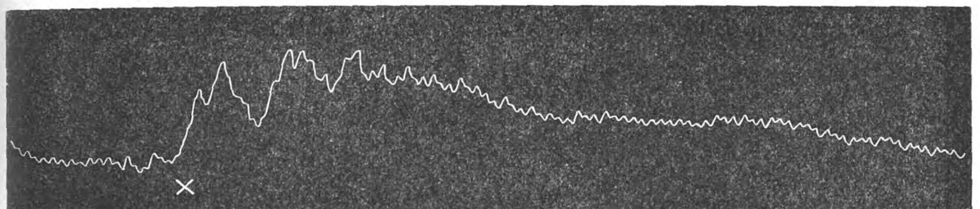
Fig. 4.



Spontane Blutdruckschwankungen in der Vene.

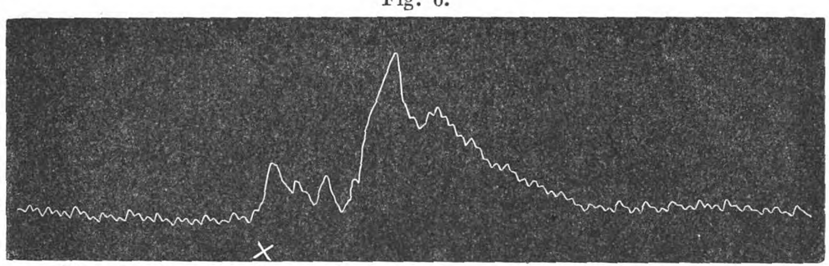



Fig. 5.



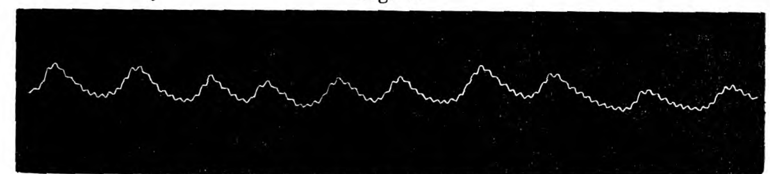
Veränderungen im Venendruck bei Compression des Unterleibes bei X.

Fig. 6.



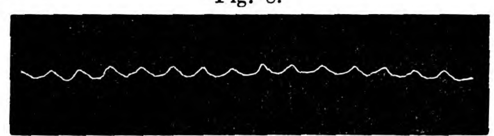
Veränderungen des Venendruckes bei durch Reizung des N. laryng. inf. erzeugtem Husten bei X.

Fig. 7.



Spontane Druckschwankungen in der Vene.

Fig. 8.



Venenpulse allein bei Athmungsstillstand bei einem abgekühlten Kaninchen.

Wie Fig. 1—8 lehren, kann man auf diese Weise in Verbindung mit dem betreffenden Experimente sehr schön die durch die Athmung und den Herzschlag bedingten Schwankungen im Venendrucke ersichtlich machen (Fig. 1—3), sowie das Ansteigen des Druckes beim Husten (Fig. 6), und bei leichter Compression des Darmes mittels der Hände (Fig. 5). Bei künstlich erzeugten Athemstillständen oder ganz flachen Respirationen kann man die Venenpulse allein (Fig. 8) verzeichnet erhalten.

Hervorheben muss ich dabei, dass diese beim Kaninchen nicht etwa, wie man nach den Angaben von Cohnheim und Lichtheim erwarten könnte (1, S. 118 und 128), erst infolge der durch die Infusion in die Vene bedingten Drucksteigerung in derselben, bezw. im rechten Herzen auftreten. Wenn man an einer nicht eröffneten Vena jugularis externa des Kaninchens durch Erheben derselben mittels einer unterschobenen Pincette oder dgl. eine Unterbrechung der Blutsäule an einer Stelle hervorruft, kann man an dem herzwärts gelegenen Theile derselben in der Regel neben den grösseren Athemschwankungen des Blutdruckes die kleineren vom Herzschlag abhängigen Schwankungen desselben deutlich wahrnehmen. Auch prägen sich diese gewöhnlich an den mit der vorhergehend beschriebenen Methode gewonnenen Curven gleich bei Beginn der Infusionen ganz deutlich aus, treten aber allerdings später zunächst noch stärker hervor.

Sehr häufig lassen sich an den Curven auch grosse wellenförmige Schwankungen des Venendruckes erkennen, welche Analoga der von mir an den Arterien beobachteten, mit Schauer des Thieres und periodischen Schwankungen der Tiefe und Frequenz der Athmung einhergehenden Blutdruckschwankungen sind (Fig. 7), sowie anderweite spontane Blutdruckschwankungen (S. Mayer) (Fig. 4).

Wird das Einströmen der Kochsalzlösung, während das Seitenrohr noch mit der Schreibtrommel in Verbindung ist, unterbrochen, so werden die die Druckschwankungen in der Vene wiedergebenden Curven rasch niedriger, die durch den Puls bedingten verschwinden zuweilen auch ganz. Diese Curvenerniedrigung schreitet, anfangs wenigstens, bei längerer Sistirung der Infusion, wohl im Zusammenhange mit der Abnahme des Venendruckes, bis zum Unmerkbarwerden der Druckschwankungen an den Curven fort.

Wie ersichtlich, ist also die Erhöhung des Venendruckes durch die Infusion ein wesentlicher Factor bei dieser graphischen Methode, doch sind es nicht etwa blos die dem Einströmen der Kochsalzlösung in das Venensystem sich entgegenstellenden Widerstände allein, die zur Verzeichnung gelangen.

Da an Kaninchen, denen man grössere Mengen von blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung infundirt hat, zuweilen der Venendruck noch nach Tagen erhöht, und Puls- und Athemschwankungen an deren Venen sehr ausgeprägt erscheinen, dürften sich solche Thiere für die Untersuchung des Venenpulses u. s. w. sehr eignen, was zu ermitteln ich mir für später vorbehalte.

Die vorher angegebene Methode aber will ich vorläufig nur als

eine demonstrativen Zwecken dienende einfache Vorrichtung empfehlen, die es ermöglicht, anknüpfend an einen anderen Versuch, eine Anzahl von für den Arzt wichtigen Erscheinungen zur Anschauung zu bringen. Dass mit derselben aber auch meines Wissens bisher unbekannte Erscheinungen ermittelt werden können, lehren die hiermit entdeckten grossen wellenförmigen Schwankungen des Venendruckes, die mit analogen Veränderungen im arteriellen Drucke und in den Athembewegungen einhergehen und den Gedanken nahelegen, die Frage nach der Innervation der Venen des grossen Kreislaufes und den Wechselbeziehungen zwischen arteriellem und venösem Druck im grossen Kreislauf bei künstlicher Erhöhung des Venendruckes einer eingehenderen Untersuchung zu unterziehen, wozu ich den Anfang bereits gemacht habe.

Bei meinen Vorversuchen wollte ich unter Anderem ermitteln, ob bei ganz gleicher Ausführung der Versuche procentisch zum Körpergewicht annähernd gleich grosse Mengen von Kochsalzlösung infundirt werden müssen, um das Versuchsthier zu tödten, weil ich hoffte, auf diese Weise eine gute Vergleichsgrundlage für die Wirkung der Zufuhr kalter Kochsalzlösung zu erlangen.

Wie die nachfolgende Tabelle lehrt, zeigten sich aber individuell sehr grosse Verschiedenheiten, indem einzelne Thiere nach der Infusion von wenig über 50 Proc. eines sogar nach Infusion von 38 Proc., andere dagegen aber erst nach der Infusion von 93—115 Proc. zu Grunde gingen.

Gewicht des Kaninchens in g	Infundirte 0,6 proc. blutwarme Kochsalzlösung in ccm	Infundirte Flüssigkeit in Proc. des Gewichtes des Thieres (in runden Zahlen)	Eintreten der Polyurie nach Infusion von ccm
1850	1291	71	300
1650	1000	61	400
1470	795	54	450
960	900	93	210
1150	1320	115	200
1430	754	54	—
1675	1000	60	—
1625	626	38	274

Es hängen diese grossen Unterschiede sichtlich mit der bei den einzelnen Versuchsthieren sehr verschiedenen Fähigkeit, die zugeführte Flüssigkeit auf unschädliche Weise auszuscheiden, und dadurch der Ueberfüllung und Erschöpfung des Herzens vorzubeugen, zusammen.

Cohnheim und Lichtheim geben als Maximum der bei Kaninchen in ihren Versuchen infundirten Kochsalzlösung 46 Proc. des Körpergewichtes an (1, S. 110).

Wie ersichtlich, wurde fast in allen in der Tabelle angeführten Versuchen dieses Maximum überschritten, und zwar zum Theil in sehr beträchtlichem Maasse. Es waren dies durchwegs Thiere, bei denen von vornherein eine ausgiebige Trachealfistel angelegt war. In drei anderen Versuchen, bei denen die Thiere durch die Nase athmeten, trat sehr bald ausgeprägte Nasenflügel- und Flankenathmung auf. Wurde in diesem Stadium eine Trachealfistel angelegt, so verschwand die Dyspnoe alsbald. Sonst aber gingen die Thiere unter Erstickungskrämpfen noch lange, ehe die Kochsalzinfusion 50 Proc. des Körpergewichtes erreicht hatte, zu Grunde. Da sich während der Kochsalzinfusion in der Regel stärkere Secretion aus der Nase einstellt, so liegt der Gedanke nahe, dass die frühzeitig auftretende, allmählich anwachsende Dyspnoe in diesen Fällen von einer Verstopfung des Nasenkanales durch das Secret abhing, wofür auch das Auftreten von respiratorischen Geräuschen in der Nase spricht. Da Cohnheim und Lichtheim, wie ich aus der Angabe, dass bei ihren Thieren, wenn Lungenödem eintrat, röthlich gefärbte, schaumige Flüssigkeit aus Nase und Mund stürzte (1, S. 111), glaube entnehmen zu müssen, nur an nicht tracheotomirten Thieren experimentirten, ist wahrscheinlich hierin der Grund dafür zu suchen, dass 46 Proc. das Maximum der Kochsalzinfusion in ihren Versuchen an Kaninchen war.

Freilich stellt sich auch bei tracheotomirten Thieren im Verlaufe der Infusionen, aber erst nach Zufuhr grösserer Flüssigkeitsmengen beschleunigtes Athmen, respiratorische Bewegung der Nasenflügel und Flanken, und zuletzt Exspirationstetanus und terminales Athmen ein, während das Herz noch schlägt und der Blutdruck hoch ist.

Es dürfte eine Reihe von Umständen an der Entwicklung dieser Erstickungserscheinungen betheiligt sein.

Zunächst ist hier die durch die regulatorischen Ausscheidungen bedingte zunehmende Füllung des Darmes und der Blase und das Transsudat in der Peritonealhöhle in Betracht zu ziehen und die hiervon abhängige Vorwölbung des Abdomen mit der folgeweisen Behinderung der Zwerchfellbewegungen, die sich im weiteren Versuchsverlaufe in einer erheblichen Abflachung der Athmung ausspricht. Dann muss das regelmässige Vorhandensein von Transsudat in den Pleurahöhlen, die Entstehung mehr oder minder ausgebreiteter Infarcte in der Lunge und das in den einzelnen Fällen in verschiedenem Grade ausgebildete Oedem derselben in Rechnung gezogen werden. Allem Anscheine nach ist gerade der letztere Factor, das Lungenödem, für das frühere oder spätere Eintreten der Erstickungs-

erscheinungen und damit auch für das Volumen der infundirten Flüssigkeit entscheidend.

Dass auch die Abnahme der Zahl der Sauerstoffträger in der Volumeinheit Blut nicht ohne Einfluss auf die Athmung sein kann, liegt auf der Hand. Welche Werthe hier in Betracht kommen, erhellt wohl zur Genüge daraus, dass in einem Falle nach Infusion von 71 Proc. des Körpergewichtes nur 2 250 000 rothe Blutkörperchen im Cubikmillimeter gefunden wurden, gegenüber 5 425 000 am Beginn des Versuches.

Ich habe weiter, mit Rücksicht auf gewisse, bei den Abkühlungsversuchen hervorzuhebende Erscheinungen mitzutheilen, dass zur Zeit, wo die Athmung einen ausgesprochen dyspnoischen Charakter hatte, Faradisirung des centralen Halsvagusstumpfes bei Verwendung von Stromstärken, welche zu Beginnd es Versuches ausgesprochen inspiratorische Wirkungen erzielten, exspiratorische Effecte mit auffallend langer inspiratorischer Nachwirkung bedingte, was nur ein weiterer Beleg für die längstbekannte, jüngst von Kauders[3]) sehr ausführlich besprochene Thatsache ist, dass der Effect der centripetalen Halsvagusreizung zum Theil vom jeweiligen Zustande des Athmungscentrums abhängig ist.

Dass übrigens das Volumen der infundirbaren Flüssigkeit nicht blos von den individuellen Verhältnissen des Versuchsthieres abhängt, das ja kein Mechanismus, sondern ein Organismus ist, vielmehr auch von der Zuflussmenge in der Zeiteinheit, wie Dastre und Loye besonders betonten, lässt sich recht hübsch durch eine gewissermaassen gewaltsame Infusion erweisen.

Liess ich z. B. bei meiner Versuchsanordnung bei Versuchsbeginn, wo der Venendruck noch nicht erhöht ist und die Widerstände für das Einströmen nicht in Betracht kommen, die Kochsalzlösung vom höchsten Flüssigkeitsstand in der 50 ccm fassenden Bürette durch vollständige Oeffnung des Hahnes der Canüle (in der Menge von 45 ccm) sehr rasch einfliessen, so blähte sich der rechte Vorhof und Ventrikel ganz ähnlich stark auf, wie beim Einblasen grösserer Luftmengen und die Contractionen dieser Herztheile nahmen rasch ab und erlöschten zunächst am rechten Vorhof und dann am rechten Ventrikel ganz, während der linke Vorhof und linke Ventrikel, die sich bei der Section blutleer erwiesen, noch eine Zeit lang bigeminisch weiterschlugen, — Erscheinungen, die bei Verzeichnung der Zusammenziehungen der vier Herzabtheilungen[4]) recht anschaulich zu Tage traten und einerseits für die Lehre von der acuten Herzdehnung interessant sind, andererseits aber erweisen, dass eine solche über-

haupt eintritt, wenn die Zufuhr zum rechten Herzen in der Zeiteinheit mehr beträgt als dasselbe wieder fortzuschaffen vermag, und daher bei den analogen Erscheinungen bei Luftembolie keineswegs, die „elastischen Eigenschaften" der Luft als maassgebend angesehen werden können, wie Couty[5]) annimmt.

Dastre und Loye führen ferner aus, dass bei langsamer, 1 bis 2 ccm pro Kilo und Minute betragender Infusion der „regulatorische Wasserausscheidungsmechanismus" der Nieren bei Infusion von beiläufig 200—250 ccm zu functioniren beginne (2, S. 108), und dass in der Mehrzahl der Fälle, von einem gewissen Punkt angefangen, ein sehr auffälliger Parallelismus zwischen Infusion und Harnausscheidung besteht (2, S. 106). Ich fand bei meinen Versuchen mit etwas rascherer Infusion auch in dieser Richtung die Verhältnisse, entsprechend den individuellen Verschiedenheiten der Versuchsthiere recht wechselnd. Hinsichtlich des Zeitpunktes, zu welchem die Harnfluth, d. h. die Ausscheidung eines reichlichen lichten Harnes begann, geht dies schon aus der vierten Spalte der früher angeführten Tabelle hervor. Bei 10 anderen Thieren, bei denen die Infusion blutwarmer Lösung behufs anderweiter Beobachtungen auf der Höhe der Polyurie unterbrochen wurde, war dieses Verhältniss ein ganz analoges, indem die Polyurie nach Infusion von 400, bezw. 200, 250, 300, 300, 350, 270, 500, 418 und 400 ccm. der Lösung aufgetreten war.

Ein wirklicher Parallelismus zwischen Infusion und Harnausscheidung kam bei meinen Beobachtungen, selbst in hier nicht besonders angeführten Fällen, in denen nur 2 ccm pro Kilo und Minute infundirt wurden, nie zum Vorschein, vielmehr waren in den einzelnen Zeitabschnitten die ausgeschiedenen Harnmengen trotz Infusion gleicher Volumen von Kochsalzlösung stets recht wechselnd.

Jedes Versuchsthier hat eben seine functionellen Eigenthümlichkeiten. Und wie weit diese in Bezug auf die Nierenthätigkeit gehen, lässt sich daraus entnehmen, dass unter 18 Kaninchen, denen grosse Mengen blutwarmer Kochsalzlösung infundirt wurden, sich 3 fanden, bei denen es während des Versuches überhaupt nicht zur Polyurie kam. Es waren dies wie gewöhnlich mit Hafer gefütterte Thiere, welche in der vorhergehenden 24stündigen Beobachtungszeit keinen Harn ausgeschieden hatten. Bei einem dieser Thiere konnte auch durch Expressionsversuche während der Infusion von rund 54 Proc. des Körpergewichtes kein Harn gewonnen werden, während bei der Section durch mässigen Druck auf die sehr ausgedehnte Blase 80 ccm trüben, nicht lichten Harnes entleert wurden. Bei einem anderen Thiere aber, dem rund 60 Proc. des Körpergewichtes infundirt wurden,

konnten während der ganzen Versuchsdauer nur 7 ccm trüber dunkler Harn exprimirt werden, während sich bei der Section nur 5 ccm in der Blase fanden.

Wie ersichtlich waren in beiden Fällen die Mengen der infundirten Kochsalzlösung keineswegs sehr niedrig, es bestand aber in denselben eine überaus reichliche Seretion aus der Nase.

Ein drittes Kaninchen von 1430 g Gewicht, dem innerhalb zweier Stunden 600 ccm Kochsalzlösung infundirt worden waren, schied innerhalb der ganzen Frist gar keinen Harn aus. Nach 1½ weiteren Stunden aber trat bei diesem Thiere, das am Leben gelassen wurde, eine colossale, länger währende Polyurie auf.

Ich muss aber allerdings noch das Eine hervorheben, dass in den drei in der Tabelle angeführten Fällen, in denen die grössten Mengen von Kochsalzlösung infundirt werden konnten, die Harnfluth verhältnissmässig früh einsetzte und sehr gross war und nebenbei noch Ausscheidung sehr grosser Mengen dünner Fäces bestand.

Weiter muss ich mit Rücksicht auf die Angabe von Cohnheim und Lichtheim, dass sie in keinem ihrer Versuche „auch nur eine Spur von Hautödem, von Anasarka erhalten haben, dass auch nach den massenhaftesten Infusionen das Unterhautbindegewebe ausnahmslos völlig trocken war“ (1, S. 111), darauf hinweisen, dass bei meinen Versuchen, bei denen ja allerdings, wie früher erörtert, durchwegs grössere Flüssigkeitsmengen infundirt wurden, ausnahmslos eine sulzige Durchfeuchtung des Panniculus adiposus in den Weichen zu finden war.

Ebenso muss ich der Angabe dieser Autoren (1, S. 116) widersprechen, dass bei der Infusion der Kochsalzlösung die respiratorischen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes verschwinden. Ich fand vielmehr, dass auch unter diesen Umständen die ausgeprägtesten respiratorischen Blutdruckschwankungen sowohl in der Carotis als in der Arteria pulmonalis fortbestehen können, so lange die Athembewegungen nicht sehr abgeflacht sind. Auch grosse, zu den „spontanen“ (S. Mayer) gehörende wellenförmige Blutdruckschwankungen lassen sich unter diesen Umständen noch beobachten, wie aus dem vorher über den Venendruck Mitgetheilten schon hervorgeht.

Bayliss giebt in der Zusammenfassung seiner Versuchsergebnisse am Nervus depressor (6, S. 322) an. „Es lässt sich klar zeigen, dass die Anpassung des Kreislaufapparates an die Injection von grossen Mengen von Flüssigkeit zum Theil von der Integrität der Depressornerven abhängig ist.“ Obwohl es mir nicht gelang, die Thatsachen in der fraglichen Abhandlung aufzufinden, auf welche

sich diese Behauptung stützt, Bayliss vielmehr an der Stelle des Textes an welcher er diesen Gegenstand behandelt, selbst anführt, dass er in einem Experimente, in welchen er vor des successiven Injection von 400 ccm warmer normaler Kochsalzlösung die Depressoren durchschnitten hatte, keine arterielle Druckerhöhung durch die Injection bedingt sah, experimentirte ich doch selbst an 3 Thieren mit durchschnittenen Depressoren; dieselben zeigten aber, ebenso wie die Thiere, bei denen diese Nerven erhalten waren, selbst bei Infusion grosser Mengen von Kochsalzlösung keine Erhöhung des arteriellen Druckes über das auch sonst bei Kaninchen zu findende Niveau, die Anpassung des Gefässsystems an den vermehrten Inhalt war also auch unter diesen Umständen erhalten.

Johansson und Tigerstedt erblicken in der Variabilität der Herzthätigkeit, insbesondere in der Zunahme des Schlagvolumens des Herzens, ein wesentliches Moment für das Stationärbleiben des arteriellen Blutdrucks bei Zufuhr grösserer Mengen von Kochsalzlösung (7, S. 394). Diese Zunahme des Schlagvolumens kann ich wohl nach Beobachtungen mit Verzeichnung der Zusammenziehungen der vier Herzabtheilungen bestätigen, aber nur wenn die Flüssigkeit nicht zu rasch und nicht zu langsam zuströmt, da in ersterem Fall die Zusammenziehungen rasch ungenügend werden, was Johannson und Tigerstedt schon beobachteten, in letzterem aber sich gar nicht ändern.

Die Zunahme der Zusammenziehungen prägt sich übrigens meistens nicht an allen Herzabtheilungen gleich stark aus, am stärksten gewöhnlich am rechten Ventrikel.

Durch die Zunahme des Schlagvolumen des Herzens erklärt sich aber meines Erachtens wohl das Ausbleiben einer Anstauung von Flüssigkeit im Herzen und einer folgeweisen Herzdehnung, aber keineswegs das Stationärbleiben des Blutdruckes, der doch wachsen müsste, wenn mit jedem Herzschlage ceteris paribus den Arterien mehr Blut zugeführt würde. Erfolgt die Infusion bei einem Thiere mit ungewöhnlich niederem Blutdruck, so sieht man denn auch diesen infolge der Zunahme des Schlagvolumens des Herzens rasch zu einer Höhe steigen, die bei Kaninchen häufig ist, dann aber stationär bleiben, was schon Cohnheim und Lichtheim angegeben haben (1, S. 114). Da aber anderseits die Angabe dieser Autoren, dass der Grund für dieses Stationärbleiben des Arteriendruckes in der Ansammlung des Blutes in den Venen zu suchen sei, sowie die Angabe Worm Müller's, dass demselben eine „elastische Reckung" der Gefässe zu Grunde liege [8]), doch nicht auf wirklichen Beweisen,

sondern auf Annahmen beruht, gegen welche mancherlei Einwendungen zu machen sind, so bleibt die Ursache dieser eigenthümlichen Erscheinungen noch aufzuhellen.

Weiter habe ich noch zu bemerken, dass ich die Angabe von Bayliss (6, S. 316), dass nach der Injection grosser Flüssigkeitsmengen „Asphyxie" keine Erhöhung des Blutdruckes bedingt, sondern eine unmittelbare und jähe Senkung desselben in dieser allgemeinen Fassung nicht bestätigt fand. Ich habe vielmehr wiederholt unter selchen Umständen, z. B. bei einem 2600 g schweren Kaninchen noch nach der Infusion von 800 ccm, bei einem 1650 g schweren Thiere sogar noch nach der Infusion von 950 ccm bei Erstickung ausgeprägte, in beiden Fällen 36 mm Hg betragende Steigerung des Blutdruckes beobachtet, der erst nach längerem Bestande dieser ein Sinken desselben folgte. Bei der Beobachtung von Bayliss müssen also Factoren interferirt haben, die von der Infusion grosser Flüssigkeitsmengen an und für sich nicht abhingen. Beobachtungen am abgekühlten Thiere, bei welchem nach Infusion (auch relativ zum Körpergewicht geringerer Mengen von Flüssigkeit die am Schlusse des Versuches durch Lungenödem herbeigeführte Erstickung kein Steigen, sondern gleich Sinken des arteriellen Druckes bewirkt, legen mir den Gedanken nahe, dass hier die Erschöpfung des Herzens in Frage kommt, die nothwendigerweise eintreten muss, wenn grosse Flüssigkeitsmengen zu rasch oder übermässig grosse Flüssigkeitsmengen infundirt werden, oder wie bei der Abkühlung die regulatorischen Ausscheidungen ungenügend sind, also eine dauernde Ueberfüllung des Herzens eintritt. Selbst wenn die kleinen Arterien sich verengern und das Arterienblut gegen den linken Ventrikel stauen, kann hierbei keine Drucksteigerung in den grossen Arterien eintreten, weil die Steigerung der Herzarbeit ausbleibt; die unter diesen Umständen eintretende Dehnung des Herzens wird vielmehr eine Insufficienz der Contractionen desselben und folgeweises rasches Sinken des Blutdruckes nach sich ziehen müssen.

Eine Beobachtung bei einem durch Infusion kalter Kochsalzlösung abgekühlten Thiere, bei dem nach Infusion von 746 ccm der Lösung bei einer Mastdarmtemperatur von 29° C. bei Verschluss der Trachea noch deutliche Blutdrucksteigerung auftrat, kurz darauf aber ausblieb, als nach doppelseitiger Vagotomie und Infusion von weiteren 30 ccm der Lösung Lungenödem zur Erstickung führte, scheint mir sehr geeignet, diese Anschauung zu stützen, da ja das terminale Lungenödem doch die eingetretene Insufficienz des Herzens anzeigt.

Schliesslich muss ich noch betonen, dass ich keinen genügenden

Schutz gegen das vorzeitige Eintreten von Lungenödem darin fand, wenn ich nach dem in einer Anzahl Versuchen beobachteten Vorgang von Dastre und Loye nur 2 ccm blutwarmer Kochsalzlösung pro Kilo und Minute infundirte, vielmehr gerade unter diesen Umständen ein Thier verlor, ehe 50 Proc. des Körpergewichtes eingeflossen waren. Innerhalb gewisser Grenzen scheint also die Schnelligkeit der Infusion in dieser Richtung weniger entscheidend zu sein, als die Individualität des Versuchsthieres.

Es ist ein unläugbares Verdienst von Dastre und Loye, des Näheren auf den Einfluss aufmerksam gemacht zu haben, welchen die Schnelligkeit der Infusion der Kochsalzlösung auf den Versuchsverlauf nimmt. Nach meinen Erfahrungen ist es aber unthunlich, mit ihnen schematisch einen Grenzwerth festzustellen, bis zu welchem die Infusion bei den verschiedensten Thieren unschädlich bleibt. Wechseln doch übrigens ihre diesbezüglichen Angaben selbst an verschiedenen Stellen ihrer Mittheilung zwischen 1—2 und 3 ccm pro Kilo und Minute. Die bei den verschiedenen Thieren wechselnde Leistungsfähigkeit des Herzens und der einzelnen secretorischen Apparate, die sich unter Anderem in dem früheren oder späteren Auftreten von Polyurie in der reichlicheren oder spärlicheren Secretion von Flüssigkeit durch Nase und Auge ausspricht, spielt hierbei ersichtlich eine sehr grosse Rolle.

Literaturverzeichniss.

1. Cohnheim und Lichtheim, Ueber Hydrämie und hydrämisches Oedem. Virchow's Archiv. 1877. Bd. LXIX. S. 106.

2. Dastre et Loye, Le lavage du sang. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1888. p. 93. — Nouvelles recherches sur l'injection de léau salée dans les vaisseaux. Ebenda. 1889. p. 253.

3. F. Kanders, Ueber den Einfluss der elektrischen Reizung der nervi vagi auf die Athmung. Pflüger's Archiv. Bd. LVII. S. 358—366.

4. Phil. Knoll, Graphische Versuche an den vier Abtheilungen des Säugethierherzens. Sitzungsber. der k. Akad. der Wissensch. Mathem.-naturw. Klasse. Bd. CIII. Abtheilung III. 1894.

5. Couty, Etude experimentale sur l'entrée de l'air dans les veines. Paris. A. Parent. 1875.

6. W. M. Bayliss, On the physiology of the depressor nerve. Journal of physiology. Vol. XIV. 1893. S. 303.

7. Johansson und Tigerstedt, Ueber die gegenseitigen Beziehungen des Herzens und der Gefässe. Skandinav. Archiv f. Physiologie. Bd. I. 1889.

8. Worm Müller, Die Abhängigkeit des arteriellen Druckes von der Blutmenge. Arbeiten aus der physiolog. Anstalt zu Leipzig. Leipzig 1874. S. 230—240.

XIX.

Zur Lehre von den Wirkungen der Abkühlung des Warmblüterorganismus.

Von

Philipp Knoll.

(Mit Tafel II.)

Als ich mich gelegentlich eines Vorlesungsversuches selbst davon überzeugte, welche grosse Mengen einer für das Blut indifferenten Flüssigkeit dem Gefässsystem des Warmblüters ohne erhebliche Schädigung des Thieres zugeführt werden können, tauchte der Gedanke in mir auf, diesen Umstand zu verwerthen, um die Wirkungen der Erniedrigung der Warmblütertemperatur auf die Functionen des Organismus einer genaueren Beobachtung zu unterziehen, als dies bei den bisher angewendeten Methoden der Abkühlung möglich war, wobei selbstverständlich statt der blutwarmen, kalte physiologische Kochsalzlösung verwendet werden musste.

Untersuchungen über die Folgen der Erkaltung sind wohl auch am Säugethiere schon von mehreren Seiten angestellt und dabei bemerkenswerthe Ergebnisse zu Tage gefördert worden, indessen waren diese Untersuchungen zumeist auf die Aufklärung der Ursachen des Todes durch Erkaltung gerichtet und fassten aus diesem Grunde von vornherein hauptsächlich die terminalen Erscheinungen bei der Erkaltung ins Auge, auch war die Art und Weise, wie die Erkaltung herbeigeführt wurde, einer fortlaufenden, insbesondere graphischen Beobachtung der Versuchsthiere nicht günstig. So brachte A. Walther[1])*) behufs Abkühlung seine Versuchsthiere in einen von einer Kältemischung umgebenen engen Behälter, aus dem nur der Kopf ins Freie ragte. Wertheim[2]) fixirte die Thiere in mit Eis gefüllten Gefässen und Horwath[3]) bedeckte sie bis zum Hals mit schmelzendem Schnee oder Wasser von 0°, während Pouchet[4]) gar

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

seine Versuchsthiere in seinem eigenen Apparate vollständig gefrieren liess.

Bei der von Winternitz[5]) behufs Abkühlung benutzten Enthaarung der Thiere auf chemischem Wege aber vollzieht sich, wie er selbst hervorhebt, das Absinken der Eigenwärme nur träge (5, S. 292) — ein Umstand, welcher dem scharfen Hervortreten der einzelnen durch die Abkühlung bedingten Erscheinungen wie der fortlaufenden Verfolgung der Entwicklung derselben wenig günstig ist.

Auf diesen Wegen ermittelte Walther, dass Thiere, deren Temperatur im Ohr auf 18—20° C. abgesunken war, bei erhaltener Erregbarkeit von Muskeln und Nerven sich in einem halbparalytischen Zustande befanden, die Zahl ihrer Herzschläge bis zu 16 in der Minute abgesunken, die Respiration zuweilen ganz erloschen, zuweilen aber auch sehr frequent, jedoch ganz oberflächlich war und die Harnabsonderung stockte. Letztere kehrte erst bei Erwärmung des Thieres auf 27° C. wieder.

Horwath, welcher die Rectumtemperatur sowie den Blutdruck in der Carotis „alle 5, 10, 15 Minuten" bestimmte, fand dabei ein mit der Temperaturherabsetzung parallel fortschreitendes Seltenerwerden des Herzschlages, das weder von der Unversehrtheit der Vagi noch von der Bedeckung der Brust mit Schnee abhing. Bei 25° C. Rectumtemperatur war die Pulsfrequenz bis auf $^1/_6$—$^1/_7$ abgesunken, bei 32° C. erwies sich die Reizung des peripheren Vagusstumpfes, die „nur im Anfange der Erkältung die Herzschläge verlangsamt", ohne Erfolg für den Herzschlag und Blutdruck. Der Blutdruck „blieb merkwürdiger Weise fast auf derselben Höhe; erst kurz vor dem Todes des Thieres, welches 20° C. zeigte, begann der Blutdruck stark abzufallen." „Das Zwerchfell blieb fast bis zum Tode thätig."

„Von den Erscheinungen, welche bei erstickenden Thieren auftreten, als Krämpfe, Steigen des Blutdruckes, Dunkelwerden des arteriellen Blutes und secundäres Steigen des Blutdruckes, welches beim Wiederathmen vorkommt, bemerkt man bei Thieren, deren Temperatur 23° C. zeigt und bei welchen die Luftröhre verschlossen wird, ausser dem Dunkelwerden des arteriellen Blutes, Nichts."

Den Ausfall der Blutdrucksteigerung unter diesen Umständen erklärt Horwath aus der Paralyse der Gefässmusculatur selbst.

Auch Winternitz hebt hervor, dass der Blutdruck bei „Kältethieren" zu einer Zeit noch hoch gefunden wird, „wo die Functionen der nervösen Centralorgane bereits in hohem Maasse herabgesetzt sind." Durchschneidung der Vagi (bei 19½ und 24° C.) steigerte die Pulsfrequenz nicht oder nur unbedeutend. Reizung des Vagus aber

erwies sich bei sehr niedrigen Temperaturen als weniger, aber immerhin als wirksam. Depressor- und Ischiadicusreizung, sowie Rückenmarksdurchschneidung erwiesen, dass das Vasomotorencentrum bis zum Schluss erregbar bleibt. Die Athmung der Kältethiere" zeigt sich in den ersten Stunden, wenn auch nicht sehr stark, verlangsamt und vertieft, hebt sich aber später wieder, um hierauf stetig, bis gegen das Lebensende der Thiere, abzunehmen. „Schnell abgekühlte Scheerthiere hatten oft blos Spuren von Eiweiss und spärliche Cylinder im Harn, manche Scheerthiere, die später erlagen, boten dagegen Eiweiss und Cylinder in reichlicher Menge."

Von diesen bemerkenswerthen Beobachtungen, denen später noch andere, nur Einzelheiten betreffende anzufügen sein werden, ging ich bei meinen eigenen Untersuchungen über die Veränderungen in den Functionen des Warmblüterorganismus bei Abkühlung aus, indem ich mir zunächst die Aufgabe stellte, die bisher doch nur unvollständig ermittelten Veränderungen im Blutkreislauf und in der Athmung in ihren Einzelheiten und ihrem ganzen Ablauf zu studiren und ferner insbesondere festzustellen, inwieweit die regulatorischen Vorgänge, welche es ermöglichen, dass man dem Gefässsystem das Mehrfache der ursprünglich in demselben enthaltenen Flüssigkeitsmenge ohne schwere Schädigung des Organismus zuführen kann, versagen, wenn dieser Eingriff sich mit einer beträchtlichen Abkühlung verhindert.

Selbstverständlich musste bei den Versuchen in Rechnung gezogen werden, dass sich zwei Schädlichkeiten hierbei combiniren, die Ueberfüllung des Gefässsystems und die Abkühlung, und dass die erstere derselben, wenn sie auch vom normalen Organismus bis zu einem gewissen Grade leicht überwunden wird, und anfangs wenigstens, keine Veränderungen im Blutkreislaufe und in den Athembewegungen hervorruft, im abgekühlten Organismus Wirkungen enthalten kann, die nicht als solche der Abkühlung an und für sich aufgefasst werden dürfen. Indessen bieten die mit anderen Methoden ermittelten Thatsachen über die Wirkungen der Abkühlung eine Vergleichsgrundlage, welche es ermöglicht, sich vor einem solchen Irrthum zu schützen.

Nur wenn die Veränderungen in der Athmung und im Blutkreislauf bei Zufuhr kalter physiologischer Kochsalzlösung im Wesentlichen mit den bei Abkühlung mit anderen Methoden ermittelten übereinstimmten, durfte die erstere Methode zum Studium der Einzelheiten jener Veränderungen verwendet werden.

Es sei sofort bemerkt, dass gleich der erste Versuch das Vor-

handensein dieser Voraussetzung ergab, und dass sich ferner herausstellte, dass die Veränderungen in der Athmung und im Blutkreislauf bei der Abkühlung so früh eintreten und in so vielen Punkten von den bei Zufuhr physiologischer Kochsalzlösung sehr spät, bezw. erst gegen das Lebensende zu eintretenden Erscheinungen am Athmungs- und Kreislaufsapparate abweichen, dass ich ohne Bedenken an die weitere Verwendung der fraglichen Methode schreiten konnte, die ausser der leichten Anwendbarkeit verschiedener graphischer Apparate noch den Vortheil bot, analog wie J. Rosenthal dies für die Erkältung bei Abkühlung des vorher stark erhitzten Körpers annimmt, wobei das in den erweiterten Hautgefässen stark abgekühlte Blut plötzlich durch Zusammenziehung der Gefässe gegen das Innere des Körpers gedrängt werden soll, eine rasche Abkühlung der inneren Organe zu ermöglichen. Auch entfallen ersichtlicherweise bei dieser Methode die in den Versuchsreihen Anderer interferirenden starken Hautreize, welche wenigstens anfangs die Wirkungen der Herabsetzung der Bluttemperatur recht wohl trüben, ja selbst in gewisser Richtung verdecken könnten.

Die Art der Infusion der 0,6 proc. Kochsalzlösung war die von mir an anderer Stelle geschilderte (6, S. 293). In einem Gemenge von Eis und Salz wurde die Lösung auf +3—4, zumeist aber auf 0 bis —2° C. temperirt, erwärmte sich aber während des Abfliessens aus der Bürette in die Vene in einer nicht näher controlirten Weise etwas.

Als Versuchsthiere wurden aus äusseren Gründen ausschliesslich Kaninchen verwendet. Die Verzeichnung der Athmung erfolgte durch Verbindung der Trachea mit einem geschlossenen Luftraum, der mit einer Marey'schen Schreibtrommel communicirte, jene der Kreislaufserscheinungen durch Verbindung der linken Carotis des Versuchsthieres mit einem Quecksilbermanometer oder Hürthle'schen Kautschukmanometer. In mehreren Versuchen wurden auch die Zusammenziehungen der vier Herzabtheilungen verzeichnet.

Zur künstlichen Ventilation wurde der Hering'sche Respirationsapparat benutzt.

Verlauf der Versuche im Allgemeinen.

Wie die nachfolgende Tabelle ergiebt, wurde bei 20 Kaninchen bis zu dem durch Erstickung erfolgenden Tode kalte Kochsalzlösung infundirt. Ueber eine andere Versuchsreihe, bei welcher nur so viel infundirt wurde, dass das Leben der Versuchsthiere nicht unmittelbar gefährdet war und dieselben noch an den auf die Infusion folgenden

Tagen beobachtet werden konnten, wird später von anderer Seite berichtet werden. 12 von ersteren Versuchen wurden an spontan athmenden, die übrigen an curarisirten, künstlich ventilirten Thieren durchgeführt.

Nummer des Versuches	Gewicht des Versuchsthieres	Infundirte kalte Kochsalzlösung in ccm	Infundirte Flüssigkeit in Proc. des Gewichtes des Thieres (in runden Zahlen)	Rectumtemperatur zu Beginn des Versuches	Rectumtemperatur am Ende des Versuches	Pulsfrequenz zu Beginn des Versuches (in 5 Secunden)	Pulsfrequenz am Ende des Versuches (in 5 Secunden)	Versuchsdauer in Minuten
I	1520	375	25	34	29	22	8	70
II	1400	610	43	35,5	26	25	5	125
III	1350	600	44	37	25	22	6	150
IV	2600	600	23	38	32	27	16	85
V	2500	573	23	37	30	20	6	71
VI	2450	660	27	—	30	27	5	99
VII	1370	353	27	36	29	25	8	50
VIII	930	410	44	37	25	—	—	107
IX	1280	480	38	36	26	—	—	120
X	1520	400	26	39	31	—	—	80
XI	1830	490	27	37	29	25	5	100
XII	1845	375	20	34	28	20	4	70
XIII	1550	250	16	36	31	18	10	50
XIV	1480	275	18	37	28,5	19	8	80
XV	1550	270	17	36	27,5	19	6	80
XVI	1470	400	27	35	27	20	5	110
XVII	1310	250	19	36	30	17	6	65
XVIII	2130	776	36	38	28	—	—	90
XIX	1250	490	39	37	28	—	—	45
XX	1500	500	33	37	27	—	—	62

Bei 4 dieser Thiere wurde nur die Athmung, bei 3 nur der Blutdruck, bei 8 Athmung und Blutdruck, bei 5 die Zusammenziehung der vier Herzabtheilungen verzeichnet.

Wie ersichtlich waren die Versuchsthiere meist klein; nur drei (Nr. IV, V u. XVIII) überschritten das Gewicht von 2000 g. Aeussere Umstände bedingten dies, doch ist zu sehen, dass das grössere Gewicht der Thiere keineswegs eine grössere Resistenz derselben bedingte, der Tod bei zwei derselben (Nr. IV und V) vielmehr nach Infusion von procentisch zum Körpergewicht verhältnissmässig geringen Flüssigkeitsmengen eintrat. Nur bei den Thieren, bei denen die Zusammenziehungen der vier Herzabtheilungen verzeichnet wurden (Nr. XI—XV), was die Eröffnung des Mediastinums und Blosslegung des Herzens, also eingreifende Voroperationen erfordert, finden wir diesbezüglich noch niedrigere Zahlen.

Das Procentverhältniss der infundirten Flüssigkeit zum Körpergewichte schwankte zwischen 18 und 44. Dass hierbei nicht allein

die Schnelligkeit der Flüssigkeitszufuhr, sondern, wie bei den Versuchen mit Infusion blutwarmer Kochsalzlösung, insbesondere die Individualität des Versuchsthieres in Frage kommt, geht daraus hervor, dass jene procentischen Zahlen so grosse Unterschiede erkennen lassen, während die Infusion in der Regel etwas mehr oder weniger als 3 ccm pro Kilo des Versuchsthieres und Minute und nur in fünf Fällen (Nr. VII, VIII, XVIII—XX) erheblich mehr (bis nahezu 9 ccm pro Kilo und Minute) betrug.

Und gerade in dem einen dieser Fälle wurde die Maximalziffer von 44 Proc. erreicht und bei den anderen war die Procentzahl (27 bis 39) relativ keineswegs besonders niedrig.

Ein durchgreifender Unterschied im Verhalten der curarisirten, künstlich ventilirten Thiere gegenüber den spontan athmenden war nicht zu erkennen; allenfalls wäre das Eine hervorzuheben, dass alle mehr als 27 betragenden Procentzahlen der Infusionen auf die spontan athmenden nicht vergifteten Thiere fallen. Wie ersichtlich, bedingten die Infusionen durchwegs eine bedeutende Herabsetzung der Rectumtemperatur, die nach der Zahl und der Schnelligkeit der Infusionen an Grösse schwankend, in zwei Fällen 12° C. betrug, bei einem Sinken der Rectumtemperatur bis auf 25° C. In der Regel sank die Rectumtemperatur dabei in 10 Minuten um einen, bei Nr. XVIII—XX aber, wo absichtlich rascher infundirt wurde, um 1½—2°. So niedere Rectumtemperaturen, wie sie Horwath und Winternitz anführen, oder gar absolut tödtliche Temperaturerniedrigungen wurden nicht erreicht. Es summirten sich eben bei diesen Versuchen zwei Schädlichkeiten, die Abkühlung und die Ueberfüllung des Gefässsystems und diese letztere musste bei der Zufuhr kalter Kochsalzlösung wesentlich früher bedenkliche Grade erreichen als bei solcher von blutwarmer Flüssigkeit, weil unter diesen Umständen, wo die Rectumtemperatur in der Regel in je 10 Minuten um 1° absank, die wichtigste regulatorische Ausscheidung, die Harnabsonderung, vollständig fehlte.

Nicht allein, dass in keinem der Versuche Polyurie auftrat, es fand eine spontane Harnabsonderung bei denselben während der ganzen Versuchsdauer nie statt, und post mortem wurde mit Ausnahme eines Falles die Harnblase stets klein und höchstens 3—5 ccm Harn enthaltend gefunden.

In jenem Ausnahmsfalle enthielt die stark ausgedehnte Blase wohl 100 ccm Harn, doch war dieser nicht wie bei der regulatorischen Polyurie licht, und es frägt sich mithin, ob und wie viel von

der Harnansammlung in diesem Falle, in welchem übrigens die Rectumtemperatur nur bis 32° und in 10 Minuten um weniger als einen Grad abgesunken war, auf Rechnung einer eingetretenen regulatorischen Polyurie kam. Jedenfalls ist dieser eine Fall nicht im Stande die Bedeutung der anderen Versuchsergebnisse zu vermindern, sondern könnte höchstens, wenn man annimmt, dass der Harn während des Versuches ausgeschieden wurde, dafür angeführt werden, dass auch in Bezug auf diesen Punkt die individuelle Resistenz der Versuchsthiere in Frage kommt.

Nun habe ich wohl an anderer Stelle darauf aufmerksam gemacht, dass auch bei Infusion blutwarmer Kochsalzlösung die regulatorische Polyurie sehr spät auftreten, bezw. ganz fehlen kann*), doch hat es sich hierbei immer nur um Ausnahmen gehandelt, die Regel bildete, dass nach einer Infusion von 200—400 ccm Polyurie sich einstellte.

Wenn dagegen in 20 Versuchen mit Infusion kalter Kochsalzlösung, in denen durchwegs jener Grenzwerth erreicht, ja zuweilen sehr beträchtlich überschritten wurde, mit Ausnahme des einen eingehender erörterten Falles eine erhebliche Harnabsonderung überhaupt mangelte, so kann wohl kein anderer Schluss hieraus gezogen werden, als dass die Abkühlung die Nierenthätigkeit, namentlich aber deren regulatorisches Wasserabscheidungsvermögen schädigt, welcher Schluss übrigens in Uebereinstimmung steht, mit den von Walther gemachten Angaben über das Stocken der Harnabsonderung, bei auf anderen Wegen abgekühlten Thiere.

Um dieser Schlussfolgerung aber noch festere Grundlagen zu sichern, habe ich bei drei Thieren vorerst durch Infusion blutwarmer Kochsalzlösung Polyurie hervorgerufen, und als diese sehr ausgeprägt war, Kochsalzlösung von 0° infundirt, und zwar in dem einen Falle 352 ccm, bei Sinken der Rectumtemperatur von 32 auf 27°, in dem zweiten 225 ccm, bei Sinken der Temperatur von 33 auf 30°, im dritten 150 ccm bei Sinken der Temperatur von 34 auf 31°. In allen drei Fällen hielt die Harnfluth zunächst noch an, gerieth aber nach einiger Zeit, und zwar im ersten Falle nach Infusion von 196, im zweiten und dritten nach Infusion von 100 ccm kalter Kochsalzlösung ins Stocken, so dass dann selbst durch Expression kein Harn mehr gewonnen werden konnte.

Dieses vollständige Versagen der regulatorischen Thätigkeit der Niere bei Infusion kalter physiologischer Kochsalzlösung erscheint

*) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 300.

aber um so bemerkenswerther, als unter diesen Umständen Transsudate in den serösen Höhlen und wässrige Ausscheidungen in den Darm in der Regel nicht vermisst werden, ganz abzusehen vom Lungenödem, welches regelmässig in grösserem oder geringerem Maasse nachweisbar war.

Selbst Thränenträufeln und Secretion einer visciden Flüssigkeit aus der Nase, wenn auch meist alles in geringerem Maasse als bei den ja viel reichlicheren Infusionen blutwarmer Kochsalzlösung, konnte bei diesen Versuchen öfter beobachtet werden. Nur die Nierensecretion stockte gänzlich, und zwar auch bei mässiger Erniedrigung der Eigenwärme des Thieres, eine Erscheinung, auf deren Bedeutung ich in den Schlussbemerkungen noch einmal zurückkommen werde.

Es ist wohl auf das Mangeln der regulatorischen Wasserausscheidung durch die Niere in erster Reihe zurückzuführen, dass die Thiere im Allgemeinen schon bei Infusion wesentlich kleinerer Mengen kalter als blutwarmer Kochsalzlösung zu Grunde gingen. Während ich im letzten Falle, mit einer einzigen Ausnahme, immer mehr, meist sogar sehr erheblich mehr als 50 Proc. des Körpergewichtes bis zum Eintritt von Lungenödem und Tod durch Erstickung infundiren konnte, vermochte ich im anderen Falle im Maximum 44 Proc., meist sogar nur weit weniger zu infundiren.

Infolge der mangelnden Ausscheidung durch die Niere musste eben im letzten Falle ein viel grösserer Theil der infundirten Flüssigkeit im Gefässsystem zurückbleiben und darum auch Erschöpfung des Herzens und consecutives Lungenödem wesentlich früher eintreten als sonst, wobei übrigens auch das Mitwirken einer directen Schädigung der Energie der Herzthätigkeit durch die Abkühlung nicht in Abrede gestellt werden kann. Auch die hochgradige Abnahme der Schlagzahl des Herzens wird trotz Zunahme des Schlagvolumens als ein für die Fortbewegung der infundirten Flüssigkeit vom rechten zum linken Herzen ungünstiges Moment anzusehen sein, und die Stauung im rechten Herzen und dessen Erschöpfung zu begünstigen vermögen.

Veränderungen im Blutkreislauf.

Die auffälligste Erscheinung ist hier das oft schon beschriebene Sinken der Zahl der Herzschläge, das bei jedem einzelnen Thiere im Versuchsverlaufe wohl einen Parallismus zum Sinken der Rectumtemperatur zeigte, bei verschiedenen Thieren aber doch kein constantes Verhältniss zwischen der Herabminderung der Eigenwärme

einerseits und der Pulszahl anderseits erkennen liess. So sank bei einer Abnahme der Eigenwärme um 8½° C. die Schlagfolge des Herzens bei dem einen Thiere auf ein Fünftel, bei dem anderen nur auf ein Drittel der ursprünglichen Zahl ab; ebenso bei einer Abnahme von 7° C. in dem einen Falle auf ein Fünftel; in dem anderen auf ein Drittel; bei einer Abnahme von 6° auf ein Fünftel, bei einer Abnahme von 12° dagegen nur auf drei Elftel u. A. m.

Wurde die Infusion nicht zu langsam ausgeführt, so sank die Pulszahl zu Beginn derselben jedesmal beträchtlicher, hob sich aber dann während andauernden gleichmässigen Einströmens der Flüssigkeit wieder etwas (Taf. II, Fig. 9 und 10). Sehr häufig kam auch unter diesen Umständen zu Beginn der Infusion bald wieder verschwindende Unregelmässigkeit des Herzschlages zur Ausprägung (Taf. II, Fig. 9), und zwar auch in Fällen, in denen keine Zeichen einer Ueberfüllung des Herzens zu finden waren. Das Verschwinden beider Erscheinungen aber, der primären stärkeren Verlangsamung der Schlagfolge und der Unregelmässigkeiten, trotz fortdauernd gleichmässiger Zufuhr der kalten Flüssigkeit zum Herzen, zeigte eine gewisse Gewöhnung des Herzens an den Kältereiz an.

Wird die kalte Kochsalzlösung sehr rasch infundirt, so dass eine plötzliche Ueberfüllung des Herzens mit der kalten Flüssigkeit eintritt, so kann sofort ein ganz colossales Sinken der Schlagzahl des Herzens beobachtet werden. Ob an dem raschen Erlöschen der Herzthätigkeit, welches ich unter solchen Verhältnissen zuweilen eintreten sah, eine Schädigung des Herzens durch die rasche Abkühlung mitbetheiligt ist, muss ich dahingestellt lassen, da, wie ich an anderer Stelle*) ausgeführt habe, auch die Ueberfüllung des rechten Herzens mit blutwarmer Kochsalzlösung die Thätigkeit desselben, durch Herzdehnung, rasch zu vernichten vermag. Immerhin hatte ich den Eindruck, als wenn bei Verwendung kalter Flüssigkeit entsprechend der Summirung von zwei Schädlichkeiten, schon ein minder rasches Zuströmen der Kochsalzlösung diese Wirkung hervorriefe.

Dass übrigens in allen diesen Fällen an der Vernichtung der Herzthätigkeit auch die plötzliche hochgradige Verdünnung des Blutes im Herzen und die hierdurch bedingte mangelhafte Ernährung desselben bis zu einem gewissen Grade mitbetheiligt sein kann, wird sich nicht in Abrede stellen lassen. Es können eben hier wie so oft bei pathologischen Vorgängen, mehrere Factoren am Eintritt einer Erscheinung betheiligt sein, ohne dass sich das Maass der Betheiligung dieser einzelnen Factoren näher abschätzen lässt.

*) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 299.

Bemerkenswerth ist die Veränderung, welche bei fortschreitender Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens infolge der Abkühlung die Form der mittels des Hürthle'schen Kautschukmanometers verzeichneten Pulscurve, sowohl als jene der mittels der von mir angegebenen Methode[11]) verzeichneten Curven der Zusammenziehung der einzelnen Herzabtheilungen erfährt. Hervorzuheben ist in dieser Richtung zunächst, dass der anakrote Schenkel beider Curven mit fortschreitender Verlangsamung einen immer minder jähen Anstieg zeigt (Taf. II, Fig. 6, 7, 9—11), was in Uebereinstimmung steht mit den Beobachtungen über die Dehnung der Systole bei der Abkühlung, die zunächst W. Engelmann[7]) am Aortenbulbus und später W. Pascheles[8]) am Herzen des Frosches und R. Bunzel[9]) am Herzen von Amphibienlarven angestellt hat und ich[10]) am Daphnienherzen gemacht habe, sowie mit der neuerdings von Gad und Heymans[12]) eingehend erörterten Thatsache, dass die Zuckungscurven des Skelettmuskels um so gestreckter verlaufen, je niedriger die Temperatur ist, und dass dann insbesondere das Stadium der steigenden Energie sehr verlängert ist. Dabei ist aber hervorzuheben, dass der träge Anstieg an den von den Ventrikeln gewonnenen Curven ausgeprägter ist als an den Vorhofscurven, was wieder in Uebereinstimmung steht mit der Beobachtung von R. Bunzel, dass bei Abkühlung von Amphibienlarven die Systole des Vorhofes verhältnissmässig jäh bleibt, während jene des Ventrikels unter diesen Umständen gedehnt verläuft (9, S. 16).

Weiter ist zu bemerken, dass sowohl an den Pulscurven als an den Ventrikelcurven bei fortschreitender Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens infolge der Abkühlung eine anakrote nicht selten erheblich unterhalb des Curvengipfels liegende Zacke auftritt, welche Erscheinung ich an den Vorhofscurven unter diesen Umständen nur einmal, und zwar nur am rechten Vorhof kurz vor dem Absterben desselben beobachtete.

Ich habe mich durch besondere Versuche davon überzeugt, dass bei Infusion blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung wohl stets an den Pulscurven, an den Herzcurven aber nur ausnahmsweise eine anakrote Zacke auftritt, dass jedoch selbst bei Infusion beträchtlicher Mengen der Flüssigkeit der Anstieg beider Curven ein jäher bleibt, so lange es nicht zur Ermüdung oder gar zum Absterben des Herzens kommt.

Auch die jüngst von Winternitz betonte Zunahme der Höhe der Pulscurven bei der Abkühlung, die übrigens bei Verminderung der Pulsfrequenz ohne Abschwächung der Herzthätigkeit regelmässig

zu beobachten ist, kam in meinen Versuchen zu deutlicher Ausprägung.

Die bei stark vorgeschrittener Verminderung der Pulsfrequenz, bei 29° C. Rectumtemperatur vorgenommene doppelseitige Section der Halsvagi fand ich noch von Zunahme der Pulsfrequenz und des Blutdruckes gefolgt. Die faradische Reizung des peripheren Vagusstumpfes ergab in den früheren Stadien der Abkühlung bei mehreren Thieren eine auffallend lange Nachwirkung. In den spätesten Stadien derselben, z. B. bei 27° C. Rectumtemperatur erwies sie sich selbst bei den stärksten Strömen entweder unwirksam oder erzielte nur eine ganz geringe Verlangsamung der Schlagfolge. Da die Reizung des centralen Halsvagusstumpfes, selbst bei Verwendung viel schwächerer Ströme zur selben Zeit die ausgeprägteste reflectorische Veränderung der Athmung bedingte, kann die Ursache der Unwirksamkeit der Reizung des peripheren Stumpfes nicht auf die Abkühlung des Nerven selbst bezogen wurden, sondern muss wohl in Veränderungen in den Hemmungsapparaten des Herzens gesucht werden.

Sehr auffallend war es mir, dass bei Vagusreizung an abgekühlten Thieren, bei denen die Zusammenziehungen der vier Herzabtheilungen verzeichnet wurden, eine Erscheinung, die schon an früher (11, Taf. VI, Fig. 1, 2, 6) von mir veröffentlichten Curven zu Tage trat, weit häufiger und ausgeprägter zu finden war, als sonst überhaupt und insbesondere an denselben Thieren vor der Abkühlung. Ich meine das Auftreten von abortiven Herzschlägen, bei denen das Herz nur ungenügend erschlafft (Taf. II, Fig. 1—5). Es kommt dabei an den Curven, namentlich an den Vorhofscurven das Bild einer tonischen Contraction des Herzens während der Vagusreizung zu Stande, das ich zunächst, in der Meinung, es könnte sich dabei um eine mechanische Behinderung der Ausdehnung des erschlaffenden Herztheiles handeln, mit dem grössten Misstrauen betrachtete. Doch stiess ich trotz allen in dieser Richtung gebrauchten Vorsichtsmaassregeln immer wieder auf diese Erscheinung; auch erhielt ich bei unmittelbarer Betrachtung der Herzthätigkeit den Eindruck, dass während der Verzeichnung jener so auffälligen Curven das Herz, bezw. einzelne Theile desselben kurze Zeit hindurch in einem gewissen Contractionszustande verharrten, wenn auch bei der Schnelligkeit des ganzen Vorganges die Besichtigung kaum mehr als einen Eindruck vermitteln konnte.

In der Regel war die Erscheinung an den Vorhöfen weit ausgeprägter als an den Ventrikeln, folgte hier auch gewöhnlich zunächst auf eine ganz ausgiebige Zusammenziehung, so dass der abortive Charakter des Herzschlages sich nicht an der Systole, wie dies am

Ventrikel die Regel war, sondern an der Diastole aussprach. Zuweilen freilich war die Systole gleich zu Beginn der Erscheinung auch an den Vorhöfen abortiv, was übrigens auch hier die Regel war, wenn nach unvollständiger Erschlaffung des Herzens neue Systolen folgten. Die mancherlei Verschiedenheiten, welche die Erscheinung an den einzelnen Herztheilen bot, sowie den Uebergang von verhältnissmässig rasch aufeinanderfolgenden Herzschlägen bei ungenügender Erschlaffung des Herzens, zu anscheinender Dauercontraction desselben wird ein Blick auf Fig. 1—5 auf Taf. II besser veranschaulichen, als dies eine lange Beschreibung zu thun vermöchte.

Derselbe wird auch die Uebereinstimmung dieser Beobachtungen in den wesentlichsten Zügen mit den von Arloing an Pferden und Eseln mittels der cardiographischen Sonde[13]) und von Rouget[14]) an Schildkröten und stark curarisirten Fröschen und Kaninchen, bei den beiden ersteren anscheinend mittels des Fühlhebels, angestellten ergeben.

Nach der Uebereinstimmung dieser Beobachtungen, trotz verschiedener Untersucher, verschiedener Versuchsthiere und verschiedenen Beobachtungsmethoden, wird an der Thatsache selbst, dem Auftreten von tonischen Contractionen bei der Vagusreizung wohl kaum gezweifelt werden können, wenn damit auch unsere Aussichten über die Vaguswirkungen auf das Herz an Klarheit nicht gewinnen. Dass diese Erscheinung aber bisher trotz der grossen Zahl von Reizversuchen am peripheren Halsvagusstumpfe übersehen wurde, mag einerseits darin begründet sein, dass dieselbe am Ventrikel weit weniger ausgeprägt ist, als am Vorhof, andererseits aber dadurch bedingt worden sein, dass die Vaguswirkungen hauptsächlich an der Blutdruckcurve studirt wurden, an der jeder Stillstand der Herzbewegung, sei er systolischer oder diastolischer Natur sich in einer Senkung ausprägt.

Meine Erwartung, dass das Einströmen so niederer temperirter Flüssigkeit in das Gefässsystem sich in irgend einer Weise an der Blutdruckcurve der Carotis kenntlich machen werde, ging nicht in Erfüllung. Wohl stieg bei der ersten oder den ersten Infusionen in einzelnen Fällen der Druck zu Beginn der Infusion merklich an, doch geschah dies nur so lange, bis er eine gewisse, den normalen Hochstand nicht überschreitende Höhe erreicht hatte, worauf er stationär blieb, — ein Verhalten, das auch bei der Infusion blutwarmer Kochsalzlösung zu beobachten ist. Bemerkenswerth ist bei den Abkühlungsversuchen in dieser Richtung allenfalls nur das Eine, dass das Ansteigen des Druckes bei den ersten Infusionen zuweilen auch bei sehr ausgeprägter primärer Verminderung der Schlagzahl des Herzens

erfolgte, ein Verhalten, das sich aber um so weniger für die Annahme einer Gefässcontraction infolge der Abkühlung verwerthen lässt, als nicht selten gleich anfangs, stets aber bei den späteren Infusionen, bei Beginn der Infusion, Hand in Hand gehend mit stärkerer Verminderung der Pulsfrequenz ein leichtes Sinken des Blutdruckes zu beobachten war.

In drei, wegen des vorzeitigen Endes in der Tabelle nicht angeführten Versuchen, bestimmte ich neben dem Druck in der Carotis mittels der von mir angegebenen Methode [15]), mit Rücksicht auf den so oft behaupteten Zusammenhang zwischen Lungenkrankheiten und Einwirkung kalter Luft auf die Athmungswerkzeuge, den Druck in der Arteria pulmonalis. Aber auch hier konnte ich einen wesentlichen Einfluss des Einströmens kalter Flüssigkeit nicht bemerken. Der Druck blieb unverändert, wenn es nicht zu einer Ueberfüllung des rechten Herzens infolge verhältnissmässig zu rascher Flüssigkeitszufuhr kam. Diese aber trat allerdings hier noch leichter ein als sonst, da die verwendete Methode der Blutdruckbestimmung in der A. pulmonalis eine gewisse Einengung dieses Gefässes bedingt und damit ein, unter gewöhnlichen Verhältnissen allerdings nicht schwer wiegendes Hinderniss für den Abfluss des Blutes aus dem rechten Herzen schafft.

Im Verlauf mehrerer Abkühlungsversuche prüfte ich theils mehrmals wiederholt, theils, um eine Erschöpfung durch vorhergehende Erregungen zu vermeiden, nur einmal bei vorgeschrittener Abkühlung, die Erregbarkeit des Vasomotorencentrums durch Erzeugung von Dyspnoe oder Hemmung der Blutzufuhr zum Gehirn und fand dieselbe, in Uebereinstimmung mit Winternitz bis zum Eintritt der den Versuch beendenden Erstickung erhalten. Wohl fiel mit fortschreitender Abkühlung z. B. bei 29° C. Rectumtemperatur die durch die angegebenen Eingriffe herbeigeführte Drucksteigerung immer geringer aus und der Anstieg dabei war ein weit trägerer, doch lässt sich meines Erachtens nicht entscheiden, wie weit dabei die sinkende Energie des Herzens, die bei lange dauernden Versuchen überhaupt mögliche Abnahme in der Erregbarkeit der Nervencentren, und endlich die Abkühlung der Nervencentren selbst ins Spiel kommt.

Bei der am Schluss der Abkühlungsversuche eintretenden Erstickung war allerdings, wie ich schon an anderer Stelle hervorhob*), eine Blutdrucksteigerung nicht mehr wahrnehmbar, sondern es sank der bis dahin hoch gebliebene Druck unter starker Verlangsamung des Herzschlages stetig ab. Da diese Erscheinung einerseits aus der

---

*) Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 303.

Erschöpfung des durch die Ueberfüllung des Gefässsystems übermässig in Anspruch genommenen Herzens erklärbar ist, andererseits aber bei den einzelnen Versuchsthieren bei sehr verschiedenen Mastdarmtemperaturen eintrat, finde ich auch in ihr keine genügenden Anhaltspunkte, um anzunehmen, dass die in meinen Abkühlungsversuchen erreichten Grade der Temperaturerniedrigung eine ausgeprägte Verminderung der Erregbarkeit des Vasomotorencentrums bedingen.

Veränderungen in der Athmung.

Das Einströmen kalter Kochsalzlösung in das Gefässsystem rief regelmässig eine Beschleunigung und Abflachung der Athmung hervor, die bei den Thieren, die nicht von vornherein eine sehr frequente Athmung hatten, besonders stark ausgeprägt war (Taf. II, Fig. 13, 14, 18). Fliesst die kalte Flüssigkeit rasch zu, so kann der Abflachung der Athmung ein sehr kurz dauerndes Stadium der Vertiefung und Beschleunigung vorhergehen und es kann sich dann schon bei den ersten Infusionen an die abgeflachte und beschleunigte Athmung ein Stadium seltener sehr flacher (Taf. II, Fig, 8 und 13), zuweilen kaum merkbarer Respirationen (Fig. 17) anschliessen, an das sich nach Beendigung des Einströmens oder bei erheblicher Verzögerung desselben eine allmähliche Zunahme der Zahl und Tiefe der Athemzüge anreiht (Taf. II, Fig. 8, 13, 16, 17), so dass den Athemcurven beim Cheyne-Stokes'schen Phänomen ähnelnde Bilder entstehen.

Es kann aber auch unter diesen Umständen bei fortdauernder Beschleunigung zu einer bis zum kaum merklichen fortschreitenden Abflachung der Athemwellen, bezw. bei Beendigung oder Verzögerung der Infusion, zu einer neuerlichen Zunahme der Athemwellen kommen und so ein dem Pulsus myurus und myurus recurrens ähnelndes Bild zu Stande kommen (Taf. II, Fig. 18—20).

Werden die einzelnen Infusionen durch längere Pausen unterbrochen, so nehmen die Athemzüge an Tiefe wieder etwas zu und werden auch etwas seltener; in der Regel aber ist bei einer Erniedrigung der Mastdarmtemperatur um einige Grade bei Abflachung der Athemzüge eine erhebliche Vermehrung der Zahl, nicht selten eine Verdoppelung derselben zu beobachten und es kann unter diesen Umständen die Zahl der Athemzüge jene der Pulse in der Zeiteinheit beträchtlich übertreffen.

Das Eintreten dieser Beschleunigung der Athembewegungen bei Infusion kalter Kochsalzlösung ist an die Integrität der Halsvagi gebunden. Erfolgt die Infusion bei einem Thiere, bei welchem beide Halsvagi vorher durchschnitten wurden, so tritt wohl eine erhebliche Abflachung, aber keine deut-

liche Beschleunigung der Athmung ein, während dieselbe bei Thieren, denen nur ein Halsvagus durchschnitten wurde, wegen des hierdurch bedingten Seltnerwerdens der Athemzüge, sehr ausgeprägt erscheint. Werden während hochgradiger Beschleunigung und Abflachung der Athmung infolge der Abkühlung die beiden Halsvagi gleichzeitig, oder der zweite Vagus nach früherer Durchtrennung des ersten durchschnitten, so tritt alsbald eine sehr beträchtliche, zuweilen die höchsten Grade erreichende Verlangsamung und Vertiefung der Athmung ein.

Im Stadium beträchtlicher Beschleunigung und Abflachung der Athmung infolge der Abkühlung ist in der Regel auch eine ausgeprägte Unregelmässigkeit der Athmung zu beobachten, wobei dem Pulsus alternans, bigeminus u. s. w. ähnelnde Bilder entstehen können (Taf. II, Fig. 12, 15).

Beim Eintritt der beschleunigten, abgeflachten Athmung ist selbst bei Thieren, an denen dieselbe vorher nicht vorhanden oder nur angedeutet war, ausgeprägte Nasenflügelathmung zu beobachten.

Bei einer Rectumtemperatur von 30° C. war noch kurzdauernde Vagusapnoe, bei 29° C. infolge der Section eines Halsvagus, bei Integrität des zweiten, ausgeprägte Vertiefung und Verlangsamung der Athembewegungen zu erzielen.

Reizung des centralen Halsvagusstumpfes mittels des Inductoriums bei einer Stromstärke, welche bei Beginn des Versuches Beschleunigung der Athmung bei Tiefstand des Zwerchfells ergab, führte bei fortschreitender Abkühlung zu beschleunigter Athmung bei mittlerem und zuletzt, z. B. bei 28° C. Rectumtemperatur bei Hochstand des Zwechsfells. In letzterem Falle wechselten öfter beschleunigte abgeflachte Athembewegungen mit kurzen Stillständen derselben bei Hochstand des Zwerchfells ab. Bei sehr weit vorgeschrittener Abkühlung kam es wohl auch nach einer vertieften Einathmung, die in der Regel allen exspiratorischen Wirkungen der Vagusreizung vorausging, nur zu einzelnen ganz seichten Athemzügen bei Hochstand des Zwechfells und sehr gedehnter Exspiration.

Mit zunehmender Abkühlung trat selbst bei neuerlicher Infusion ein Seltenerwerden der Athembewegungen bei fortschreitender Abflachung derselben ein.

Bei weiterer Infusion der kalten Kochsalzlösung traten dann plötzlich gedehnte tetanische Exspirationen auf, und wenn nicht künstliche Ventilation angewendet wurde, kam es dann zum raschen Erlöschen der Athmung. Wurde aber künstliche Athmung zu Hülfe gezogen, so konnte schon nach ein bis zwei Minuten beim Aussetzen derselben wieder spontane Athmung beobachtet werden, die bald

flach und häufig und bald wieder tief und selten war, und im ersteren Falle wohl auch ein allmähliches Anschwellen nach dem Aussetzen der künstlichen Lüftung erkennen liess. In einem Falle gelang es mir auf diese Weise bei Fortsetzung der Infusionen und bis zu 27° C. fortschreitender Abkühlung viermal die im Erlöschen begriffene Athmung wiederherzustellen, bis schliesslich bei eintretendem Lungenödem auch die künstliche Lüftung das definitive Erlöschen der Athmung nicht mehr aufzuhalten vermochte.

Man muss daher, wenigstens in den spätesten Stadien der Abkühlung bei Erklärung der Erscheinungen am Athmungsapparat auch mit der durch die ungenügenden Athembewegungen herbeigeführten Dyspnoe und deren Wirkung auf das Athemcentrum rechnen.

Schlussbemerkungen.

Aus den vorstehend mitgetheilten Beobachtungen geht hervor, dass es möglich ist, durch Infusion kalter physiologischer Kochsalzlösung in das Gefässsystem von Kaninchen die Rectumtemperatur dieser Thiere binnen 107—150 Minuten um 12° und bis auf 25° C. zu erniedrigen. Es wird Sache besonderer Versuche sein müssen, zu ermitteln, ob nicht durch Variation hinsichtlich der Schnelligkeit der Flüssigkeitszufuhr und durch eine Einrichtung, welche die Erwärmung der Flüssigkeit während des Zuströmens verhütet, wie ich sie für andere Versuche zusammenstellen liess, noch stärkere Erniedrigungen der Eigenwärme der Versuchsthiere auf diesem Wege zu erzielen sind.

Auch lässt sich denken, dass bei Combination zeitweiliger Blutentziehungen mit der Infusion kalter Kochsalzlösung, um der Ueberfüllung des Gefässsystems und vorzeitigen Erschöpfung des Herzens vorzubeugen, die Zufuhr viel grösserer Mengen der kalten Flüssigkeit und damit auch die Erzielung beträchtlicherer Erniedrigungen der Eigenwärme möglich ist.

Sichere Zeichen für eine specifische Wirkung der kalten Flüssigkeit auf die Musculatur der Arterien, insbesondere auch der Lungenarterien sind eben so wenig zu finden wie solche für eine Lähmung der Vasomotoren durch die in diesen Versuchen erreichte Erniedrigung der Eigenwärme. Und wenn Horwath, wie eingangs berichtet, das Ausbleiben der Blutdrucksteigerung bei Erstickung an einem Versuchsthiere, an welchem die Mastdarmtemperatur auf 23° C. herabgesetzt war, aus der Paralyse der Gefässmusculatur erklärt, so geräth er hierbei in einen gewissen Widerspruch mit seiner eigenen Angabe, dass der Blutdruck merkwürdiger Weise bei der Erkaltung fast auf derselben Höhe bleibt, was ja doch bei Gefässparalyse nicht der

Fall sein könnte, und „erst kurz vor dem Tode des Thieres, welches 20° C. zeigte", stark abfiel.

Abkühlung setzt nicht nur die Schlagzahl des Herzens herab, sondern bedingt auch beim Warmblüter eine erhebliche Dehnung der Systole; auch tritt beim abgekühlten Herzen häufiger als sonst bei Reizung des peripheren Halsvagusstumpfes tonische Contraction, namentlich an den Vorhöfen auf, — was vielleicht eine gewisse Verwandtschaft mit der von Biedermann entdeckten Thatsache des „Kältetonus" am Herzen von Helix pomatia hat, d. h. des Wiederauftretens eines durch Wärme beseitigten, infolge intracardialer Druckerhöhung aufgetretenen „Tonus" des Herzens bei Wiederabkühlung desselben.[16])

Bei vorgeschrittener Abkühlung bleibt die Reizung des peripheren Vagusstumpfes ohne Wirkung auf den Kreislauf, was ausser Horwath auch Ludwig und Luchsinger bereits angegeben. Da ich zur selben Zeit die Reizung des centralen Vagusstumpfes prompt wirksam fand, liegt es nahe, diese Erscheinung nicht auf eine Unerregbarkeit der Hemmungsfasern des Vagus, sondern auf eine solche der Hemmungsapparate im Herzen selbst zu beziehen.

Die Athmung wird bei rascher Erniedrigung der Bluttemperatur beschleunigt und abgeflacht, sie nimmt also den von Mertschinsky[17]) unter der Einwirkung gesteigerter Blutwärme beobachteten und als cephalische Wärmedyspnoe beschriebenen Typus an. So wirken also Temperaturreize, mögen sie in Erhöhung oder Erniedrigung der Blutwärme bestehen, gleichsinnig erregend auf das Athemcentrum ein.

Angesichts des Umstandes aber, dass die erregende Wirkung der Abkühlung auf das Athemcentrum an die Integrität der Halsvagi gebunden erscheint, erhebt sich die Frage, ob wir es mit einer directen oder reflectorischen Erregung zu thun haben.

Mertschinsky, welcher die Frage, ob die durch Erwärmung des Carotidenblutes erzeugte „cephalische Wärmedyspnoe" auch bei Thieren mit durchschnittenen Halsvagis eintritt, nicht in den Bereich seiner Untersuchung zog, hält es über allen Zweifel erhaben, dass der hierbei zu Tage tretende Athmungstypus in gesetzmässiger Weise von dem Temperaturzustande des Athemcentrums in der Medulla oblongata abhängt, da er denselben noch nach Ausschaltung der jenseits der Oblongata liegenden Hirntheile sowie der Occipitalnerven und des Trigeminus nach Erwärmung des Carotidenblutes eintreten sah. Wie ersichtlich, ist aber unter diesen Umständen eine Mitwirkung der Vagi nicht auszuschliessen, und es wird also auch für

die „cephalische Wärmedyspnoe“ noch zu ermitteln bleiben, ob sie nicht an die Integrität der Vagi gebunden ist.

Freilich bin ich auch bei meinen Versuchen nicht im Stande, mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Integrität der Halsvagi zur Erzielung von Polypnoe durch die Abkühlung deshalb erforderlich ist, um die Erregung von der Peripherie dem Athemcentrum zuzuleiten, oder um das Athemcentrum in dem Zustande zu erhalten, welcher es befähigt, auf den direct einwirkenden Kältereiz durch Polypnoe zu reagiren, neige mich aber mehr zu letzterer Ansicht, weil nach der Durchschneidung der Halsvagi ja noch so viele sensible Nerven erübrigen, deren Erregung Beschleunigung und Abflachung der Athmung bedingt und nicht recht einzusehen ist, warum gerade nur die Vagi durch die Kälte erregt werden sollten. Indessen vermag ich einen bestimmteren Ausspruch in dieser Richtung nicht zu thun, und sehe vorläufig auch keinen Weg vor mir, zu einem solchen zu gelangen.

Den Zeichen der Erregung des Athemcentrums, zu denen auch das Auftreten ausgeprägter Nasenflügelathmung zu rechnen ist, folgen, wenn die Abkühlung des Blutes sehr rasch vorschreitet, oder allmählich recht beträchtlich wird, solche des Erlahmens, — Unregelmässigkeiten, Seltenerwerden der Athmung und sehr starke Abflachung derselben, — ein Zustand der dem von Fano [18]) am Alligator in Wasser von 20° beobachteten ähnelt, wo dieses Thier nach seinen Angaben bei grosser allgemeiner Stumpfheit ausgesprochene periodische Athmung zeigte, während es in Wasser von 40° munter ist und rhythmisch athmet.

In diesem Zustande der verminderten Erregbarkeit des Athemcentrums rufen, wie bei anderweit erzeugter Dyspnoe (6, S. 299), Reize, die vorher inspiratorisch wirkten, wie dies Frédericq [19]), schon bei directer Abkühlung der Medulla oblongata beobachtet hat, exspiratorische Wirkungen hervor.

Von besonderem Interesse scheint es mir, dass bei rascher Erniedrigung der Bluttemperatur, wie sie mit der von mir verwendeten Methode zu erzielen ist, die secretorische Thätigkeit der Nieren leidet, so dass die Harnsecretion trotz der sonst Polyurie erzeugenden Infusion grosser Mengen physiologischer Kochsalzlösung ganz und gar stockt. Nach Erfahrungen in einer anderen Versuchsreihe muss ich aber betonen, dass ein rasches Vorschreiten der Abkühlung, — in den hier mitgetheilten Versuchen betrug, wie schon früher erwähnt, die Erniedrigung der Mastdarmtemperatur meist 1° C. innerhalb von je 10 Minuten — nothwendig ist, um die Polyurie auf diesem Wege zu verhüten.

Da ein Einfluss starker Abkühlungen hinsichtlich des Auftretens von Veränderungen in inneren Organen nach einer Reihe von Beobachtungen und Experimentaluntersuchungen sehr wahrscheinlich ist, insbesondere aber eine Vernichtung der Immunität gegen gewisse pathogene Bacterien und gegen Gifte aus solchen Untersuchungen hervorgeht [20]), scheint mir der Gedanke, dass da ein Zusammenhang mit der bei rascher Erniedrigung der Blutwärme auftretenden Schädigung der Thätigkeit innerer, insbesondere drüsiger Organe, wie sie sich in meinen Versuchen an der Niere aussprach, besteht, nicht von der Hand zu weisen.

Mit einer Untersuchung der Frage, ob die Infusion kalter Kochsalzlösung bestimmte histologische Veränderungen an der Niere erzeugt, ist derzeit Dr. Wlassow beschäftigt. Es dürfte sich aber vielleicht lohnen, auch andere drüsige Organe in die Untersuchung einzubeziehen und insbesondere zu ermitteln, ob schnelle Erniedrigung der Blutwärme um wenige Grade durch rasche Infusion kleinerer Mengen kalter Kochsalzlösung ausgebreitetere Störungen der Thätigkeit in den inneren Organen und bestimmte histologische Veränderungen derselben, etwa in weiterer Folge, nach längerem Fortleben der Thiere, nach sich zieht, — eine Frage, die für die Lehre von der Erkältung als Krankheitsursache von Interesse ist.

Literaturverzeichniss.

1. A. Walther, Beiträge zur Lehre von der thierischen Wärme. Virchow's Archiv. 1862. Bd. XXV. S. 414 — Studien im Gebiete der Thermophysiologie. Reichert's Archiv. 1865. S. 25. — 2. G. Wertheim, Ueber Erfrierung. Wiener med. Wochenschrift 1870. Nr. 19—23. — 3. Horwath, Beiträge zur Wärmeinanition. Wiener med. Wochenschrift 1870. Nr. 32. — Zur Abkühlung der Warmblüter. Pflüger's Archiv. 1876. Bd. XII, S. 278. — 4. M. F. A. Pouchet, Sur la congélation des animaux. Journ. de l'anatom. et de physiologie. 1866. p. 1. — 5. R. Winternitz, Vergleichende Versuche über Abkühlung und Firnissung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1894. Bd. XXXIII. S. 286. — 6. Ph. Knoll, Bemerkungen zur Infusion blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung in das Gefässsystem. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXXVI. S. 143. — 7. W. Engelmann, Der Bulbus aortae des Froschherzens. Pflüger's Arch. Bd. XXIX. S. 454. — 8. W. Pascheles, Ueber den Einfluss der Temperaturänderung auf die Thätigkeit des Froschherzens. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XIII. S. 187. — 9. R. Bunzel, Ueber die Herzthätigkeit und Blutbewegung bei Amphibienlarven und deren Beeinflussung durch die Temperatur. Ebenda. Bd. XIV. — 10. Ph. Knoll, Ueber die Herzthätigkeit bei einigen Evertebraten und deren Beeinflussung durch die Temperatur. Sitzungsber. d. kaiserl. Akademie der Wiss. in Wien. Mathem.-naturwiss. Classe. Bd. CII. Abth. III. 1893. — 11. Ph. Knoll, Graphische Versuche an den vier Abtheilungen des Säugethierherzens. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. in Wien. Mathem.-naturw. Cl. Bd. CIII. Abth. III. 1894. — 12. J. Gad und J. F. Heymans, Ueber den Einfluss der Temperatur auf die Leistungsfähigkeit der Muskelsubstanz. Du Bois-Reymond's Archiv. 1890.

Suppl. S. 59. — 13. Arloing, Tetanos du myocarde chez les mammifères par exitation du nerf pneumogastrique. Archive de physiologie normale et pathologique. 1893. p. 103. — 14. Rouget, Le tetanos du coeur. Ebenda. 1894. p. 103. — 15. Ph. Knoll, Der Blutdruck in der Arteria pulmonalis bei Kaninchen und seine respiratorischen Schwankungen. Sitzungsber. d. k. Akad. der Wiss. in Wien. Mathem.-naturw. Classe. Bd. XCVIII. Abth. III. 1888. — 16. W. Biedermann, Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie. 14. Mittheilung. Ueber das Herz von Helix pomatia. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Bd. LXXXIX. III. Abtheilung. 1884. S. 34, und: Elektrophysiologie. Jena 1895. S. 88. — 17. P. v. Mertschinsky, Beitrag zur Wärmedyspnoe. Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. N. F. Bd. XVI. — 18. Fano, Sui movimenti respiratori del Champsa lucins. Lo Sperimentale. 1884. p. 233. — 19. Frédericq, Experiénces sur l'innervation respiratoire. Du Bois-Reymond's Archiv 1883. Suppl.-Bd. S. 59. — 20. Zeehuisen, Beiträge zur Lehre der Immunität und Idiosynkrasie. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. S. 181.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. II.)

Sämmtliche Figuren sind von Kaninchen gewonnen, deren Eigenwärme, ausgenommen bei Fig. 6, durch Infusion kalter Kochsalzlösung erniedrigt worden war, und sind von links nach rechts zu lesen. Die auf der Abscisse verzeichneten niederen Striche markiren Secunden, die höheren, durch einen zweiten Strich verbundenen, den Zeitpunkt und eventuell die Dauer eines Eingriffes.

Fig. 1—7 wurden von curarisirten, künstlich ventilirten Thieren während des Aussetzens der Ventilation mittels des von mir (Sitzungsber. d. kais. Akademie d. Wiss. in Wien. Mathem.-naturw. Classe. Bd. CIII. Abth. III. 1894) angegebenen Verfahrens zur Verzeichnung der Zusammenziehungen der 4 Herzabtheilungen gewonnen. Die von unten ausgehend erste Curvenreihe jeder Figur stammt vom linken Ventrikel, die zweite vom linken Vorhof, die dritte vom rechten Ventrikel und die vierte vom rechten Vorhof. Der aufsteigende Curvenschenkel gehört der Systole an. Die Reizmarken auf Fig. 1—5 zeigen Reizung des peripheren Stumpfes des Halsvagus mittels des Inductoriums an. Fig. 6 giebt die Curven vom linken Ventrikel und Vorhof vor Beginn der Infusionen bei 35°, Fig. 7 jene von demselben Thiere bei 30° C. Rectumtemperatur wieder.

Fig. 9—11 wurden von einem curarisirten, künstlich ventilirten Thiere aus der Carotis mittels des Hürthle'schen Kautschukmanometers gewonnen. Die Reizmarke bei Fig. 9 zeigt die erste Infusion von Kochsalzlösung von + 3° C., Fig. 10 die 7. an. Fig. 11 wurde bei 30° C. Rectumtemperatur verzeichnet.

Fig. 8 u. 12—20 wurden an spontan athmenden Kaninchen durch Verbindung eines geschlossenen Luftraumes mit der Trachea des Versuchsthieres einerseits und einer Marey'schen Schreibtrommel andererseits gewonnen. Die Reizmarken zeigen den Beginn der Infusion einer Kochsalzlösung von 0° an.

Fig. 13, 8 u. 16 wurden von einem und demselben Thiere, 13 zu Beginn der ersten, 8 am Ende der zweiten und 16 während der bei X erfolgten Beendigung der 10. Infusion, bei 27° C. Rectumtemperatur gewonnen.

Fig. 14 stammt von einem anderen Thier, — Beginn der ersten Infusion —, her. Fig. 18—20 und 15 rühren von einem und demselben Thiere her, und zwar 18 vom Beginn der zweiten, 19 vom Beginn und 20 vom Ende der 5. (Rectumtemperatur 31° C.), 15 von der 7. Infusion (Rectumtemperatur 29° C.) her. Fig. 12 rührt von einem anderen Kaninchen bei Rectumtemperatur 30° C. her.

XX.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Nachtrag zur Mittheilung Dr. Bandler's Ueber die Wirkung des elektrischen Stromes und von Herzgiften auf das Daphnienherz.[1])

Von

Dr. Richard Fischel.

Versuchsanordnung.

Dr. Bandler hat in einer Versuchsreihe, die er im Sommer 1894 im oben bezeichneten Institute über die Einwirkung des galvanischen Stromes auf das Daphnienherz anstellte, in einer Reihe von Fällen Erschlaffung der einen Herzhälfte gefunden, bei Wechsel der Stromesrichtung Erschlaffung der anderen. Aeussere Verhältnisse verhinderten Herrn Dr. Bandler diese Erscheinungen genauer zu verfolgen, insbesondere eine Versuchsanordnung aufzusuchen, welche diese eigenthümlichen Resultate mit einer gewissen Sicherheit zu erreichen und gleichzeitig festzustellen ermöglicht hätte, von welchem Pol die Erscheinungen ausgingen. Ich beschäftigte mich darum in diesem Frühjahr neuerlich mit der Wirkung des galvanischen Stromes auf das Daphnienherz und benutzte dazu eine im Institute hergestellte Versuchsanordnung, welche die Regulirung der Lage des Versuchsthieres zwischen den Electroden gestattet.

An diese Untersuchungen schloss ich eine Anzahl von Beobachtungen über die Wirkungen des inducirten Stromes an. — Die oben erwähnte Versuchsanordnung bestand in Folgendem:

Zwei dreieckig zugeschnittene Filtrirpapierbäuschchen wurden mit ihrer Spitze an die beiden Enden des horizontalen Durchmessers des Dellenrandes eines ausgehöhlten Objecträgers gelegt. Unter ihnen liefen zwei circa 2—5 mm breite Filtrirpapierstreifchen, je nach der

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 392—401.

Grösse des Versuchsthieres, gegen die Mitte der Delle zu, einen schmalen Spalt zwischen sich lassend, der zur Aufnahme der mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung befeuchteten Daphnie bestimmt war. Auf die Papierbäuschchen wurden zwei kleine viereckige Zinkplättchen gelegt, auf welche durch ihre eigene Federkraft zwei Metallstreifen pressten, die sammt den Schraubenklemmen, welche diese mit den vom Stromgeber abgehenden Leitungsdrähten verbanden, an einer isolirenden Unterlage befestigt waren. Die Bäuschchen waren reichlich mit physiologischer Kochsalzlösung durchtränkt und eine Vertrocknung des Thieres sorgfältig durch häufiges Zuträufeln solcher Lösung verhütet (man vermeide jedoch wegen etwa daraus resultirenden Lageveränderungen einen Flüssigkeitsüberschuss). Der Stromschluss wurde mittels eines neben dem Mikroskope stehenden Quecksiberschlüssels bewerkstelligt, und die Stärke des die Delle durchsetzenden galvanischen Reizes mittels eines eingeschalteten Edelmann'schen Galvanometers bestimmt. Zur Reizung mit Inductionsströmen wurde ein Du Bois Reymond'scher Schlittenapparat mit 5000 Windungen in der secundären Spirale (im primären Kreise einzelne Elemente einer Stöhrer'schen Batterie); zur Reizung mit galvanischen Strömen eine Stöhrer'sche Zinkkohlenbatterie von 30 Elementen verwendet.

Die Regulirung der Lage wurde durch Verschiebung der Filtrirpapierstreifen und mittels einer Präparirnadel unter dem Mikroskope (System A. Zeiss) bewerkstelligt.

Ein Entschlüpfen des lebhaften Thieres kann durch dichtes Anschieben der Papierelectroden vermieden werden.

Bei den anfänglich behufs guter Lagerung länger währenden Hantirungen mit der Präparirnadel geschah es des öfteren, dass das Herz blos durch die mechanischen Insulte in systolischen Stillstand gerieth. Biedermann[1]) sah unter Umständen tonische Zustände am Schneckenherzen durch directe Berührung eintreten. Ob hier etwa analoge Verhältnisse in Frage kommen, muss unentschieden bleiben.

Wirkung galvanischer Ströme.

Die von Bandler an 19 von 52 Fällen (S. 395) beobachtete polare Erschlaffung entbehrte durch die für diese Zwecke noch mangelhafte Versuchseinrichtung der Constanz. Durch die jetzige Versuchs-

---

1) Ueber das Herz von Helix pomatia. Aus dem LXXXIX Bd. der Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissenschaften. III. Abth. Januarheft. Jahrgang 1884. S. 37.

anordnung gelingt es fast ausnahmslos Erschlaffung auf Seite der Anode bei Schluss des Stromes zu constatiren.

Diese Erschlaffung äussert sich bei Anwendung schwacher Ströme in einer blossen Ausbauchung des der Anode entsprechenden Herztheils, ohne dass sich eine sichtbare Störung in der Schlagfolge geltend machen würde. Verstärkung des Stromes bringt diastolischen Stillstand des Herzens mit Ausbauchung des nach der Anode hin liegenden Herzabschnittes hervor, welcher bei kurzem Stromschluss mit der Dauer desselben zusammenfällt; bei Verlängerung desselben treten noch vor der Oeffnung anfänglich seltene, jähe Pulsationen mit grossen Volumsschwankungen auf, denen dann normale beschleunigte Pulsationen folgen. Sehr starke Ströme, mit welchen naturgemäss wegen ihrer deletären Wirkungen nur ein kurzes Experimentiren möglich ist, bedingen selbst bei kurzer Stromeseinwirkung sehr lang andauernde diastolische Stillstände mit localer Ausbauchung.

Mittelstarke Ströme bringen auch bei der Oeffnung eine an der Kathode sich ausprägende Erschlaffung hervor (Biedermann), welche in 4 Fällen zur Beobachtung kam. Die von Biedermann erwähnte, bei der Stromschliessung der Anodenerschlaffung vorausgehende Kathodencontraction und ebenso die der Kathodenöffnungserschlaffung vorausgehende Anodencontraction kamen am schlagenden Herzen nicht deutlich zur Beobachtung, sowie auch die locale Diastole niemals als wellenförmige, von einem Punkte über das ganze Herz sich verbreitende Erschlaffung, sondern als eine plötzliche den ganzen betroffenen Herzwandtheil auf einmal ergreifende Erweiterung sich darstellte.

Die Erschlaffungen kommen bei ventro-dorsaler Durchströmung an der ventralen, resp. dorsalen Seite der Herzwand zur Ausprägung, bei der longitudinalen Durchströmung an dem dem Kopf, bezw. dem Anus zugekehrten Theile des Herzens, so dass man, wie schon Biedermann für seine Versuche hervorhebt, aus der Art der Erschlaffung auf die Richtung des Stromes schliessen kann.

Starke plötzlich einbrechende galvanische Reize ohne vorherige Abstufung brachten in einigen Fällen systolischen Stillstand hervor.

Wirkung einzelner Schliessungs- und Oeffnungsinductionsströme.

In Uebereinstimmung mit Bandler's Resultaten fand ich, dass bei Strömen geringerer Spannung nur der Oeffnungsinductionsschlag eine Wirkung hervorbringt; durch Reizverstärkung lassen sich jedoch auch durch Schliessungsinductionsströme je nach ihrer Stärke ver-

schieden lang dauernde systolische Stillstände hervorrufen. Die Praeponderanz des Oeffnungsinductionsstromes liess sich sehr deutlich an einem Thiere nachweisen, bei dem bei gleichem Rollenabstand die Wirkung beider Stromesarten zum Ausdruck kam. Beim Rollenabstand 5,5 cm (2 Elemente im primären Kreise) brachte der Schliessungsinductionsstrom wohl beschleunigte Contractionen in systolischer Stellung zu Wege, systolischer Stillstand aber wurde erst beim Oeffnungsinductionsstrom erzielt.

Wirkung tetanisirender Inductionsströme.

Auch meine Versuche liessen anfänglich keine Differenz mit Bandler's Resultaten erkennen, der ausnahmlos systolischen Stillstand im strengen Gegensatze zu Biedermann bei seinen Versuchen am Schneckenherzen erhielt.

In meinen letzten 7 hintereinander erfolgenden Versuchen erhielt ich aber während der Reizeinwirkung diastolische Erschlaffung, ein Resultat, das am besten durch die Mittheilung eines Versuchsprotokolles veranschaulicht wird.

Bei 6 1/4 cm Rollenabstand beschleunigte Contractionen in leicht contrahirtem Zustand (systolische Stellung).

Bei 6 1/2 cm Rollenabstand beschleunigte Pulsationen bei Erweiterung des Herzens in geringem Grade (diastolische Erschlaffung), allmähliche Zunahme der Erschlaffung bei Verschiebung der secundären Spirale um 0,25 cm.

Bei 6 cm Rollenabstand diastolischer Stillstand bei Schliessung des primären Kreises. Weitere Erschlaffung des Herzens bei Oeffnung des primären Kreises. Dann Pulse mit kleinen Volumsschwankungen, hierauf eine jähe Contraction und Rückkehr zu den normalen Pulsationen.

Bei 5 cm Rollenabstand (sofortige Verschiebung um einen Theilstrich) systolischer Stillstand.

Bei 4 cm Rollenabstand (sofortige Verschiebung um einen Theilstrich) systolischer Stillstand, ohne dass neuerliche Reizung (mit derselben Stromstärke) Erschlaffung bewirkte.

Ging man nun auf 6 cm zurück, so konnte man, falls man die Reizverstärkung in feiner Abstufung von 6—2 cm vornahm, wieder diastolischen Stillstand hervorrufen.

In einem Falle kam es sogar zur bleibenden Vernichtung der Herzthätigkeit in Diastole unter diesen Umständen. Die Bedingungen, unter welchen bei Tetanisirung die diastolische Erschlaffung eintritt, zu eruiren, gelang mir nicht mit Sicherheit.

Hervorgehoben sei aber, dass eine Erschlaffung bei erstmaligem Einwirken eines Reizes, welcher das Reizminimum beträchtlich überschreitet, nie zur Beobachtung kam.

Es scheint also, als ob dem Einschleichen des Reizes ein nicht unbedeutender Einfluss bei der Erzielung der diastolischen Erschlaffung durch Tetanisirung zufiele und im Allgemeinen die schwächeren Ströme Erschlaffung hervorzurufen geeigneter sind.

Schlussbemerkungen.

Aus meinen Versuchen geht hervor, dass die neue Versuchsanordnung eine zweckmässige Neuerung auf dem Gebiete der Galvanisation kleiner Lebewesen ist; die Differenzen in Biedermann's und Bandler's Resultaten scheinen durch sie im Wesentlichen beseitigt zu sein.

Merkwürdig erscheint mir die Thatsache, dass jäh einbrechende Reize der Einzelinductionsströme, starke plötzlich einbrechende galvanische Reize, starke tetanisirende Inductionsströme systolischen Stillstand, einschleichende Reize aber, sowohl bei galvanischen als bei tetanisirenden Strömen diastolische Stillstände hervorrufen.

Eine nur in gewissen Beziehungen ähnliche Beobachtung machte Biedermann bei plötzlichen Druckschwankungen am Schneckenherzen, die tonische Zustände hervorzurufen im Stande waren, während allmähliche Druckerhöhung keine Aenderungen zur Folge hatte.

Interessant wäre es noch in vergleichend physiologischer Beziehung, das in gewisser Beziehung dem Kaltblüterherzen nahestehende Herz des Warmblüterembryo auf polare Beziehungen zu untersuchen.

XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

117. Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe.

Von

Dr. Carl Jacobj,

Privatdocent und Assistent am pharmakologischen Institut.

(Mit 7 Abbildungen.)

Im Verlauf einer Untersuchung über die Wirkungen des Phosphors, welche von Herrn Cand. med. Hauser im hiesigen Institut unternommen wurde und deren Veröffentlichung im Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie, in diesem Hefte ebenfalls erfolgt, sollten Versuche über den Einfluss des Phosphors auf die Fähigkeit der Gewebe Oxydationen und Synthesen auszuführen, an isolirten Organen angestellt werden. Ein klares Resultat konnte von derartigen Durchblutungsversuchen nur dann erwartet werden, wenn es möglich war, den in das Blut aufgenommenen Phosphor vor einer Oxydation durch den Sauerstoff der Luft zu schützen. Diese Bedingung wurde bei dem bisher von mir beschriebenen Durchblutungsverfahren [1]) nicht erfüllt, da in dem Hämatisator die Arterialisirung des Blutes durch einen Luftstrom bewirkt wird, welcher sich mit dem venösen Blute auf einem längeren Wege mischend, dessen Kohlensäure aufnimmt und an Kalilauge beim Passiren einer mit solcher gefüllten Waschflasche abgiebt, dem Blute gleichzeitig aus einem Gasometer entsprechende Mengen Sauerstoff zuführt.

Ich versuchte deshalb für den vorliegenden Zweck die Anordnung des Apparates in einer schon seit längerer Zeit von mir geplanten Weise derart zu verändern, dass die Arterialisirung, wie im Organismus sich durch die Lungenathmung vollzieht, indem das Blut nicht nur durch das betreffende Organ, sondern gleichzeitig auch durch die isolirte, künstlich geathmete Lunge des Thieres geleitet wird.

Da die neue Anordnung des Apparates manche Vortheile gegen-

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 388. 1890.

über dem alten Verfahren bietet, die Handhabung eine einfache ist, und die Arterialisirung des Blutes in einer der natürlichen entsprechenden Weise erreicht wird, so dass eine Schädigung des Blutes sowie eine Beeinflussung der dem Blute zugesetzten Substanzen durch die directe Berührung mit Luft so gut wie ausgeschlossen sind und dieses Verfahren der Durchblutung vermuthlich auch bei anderen Untersuchungen mit Vortheil anzuwenden ist, so möge an der Hand der beigegebenen schematischen Zeichnung eine kurze Beschreibung desselben hier folgen.

Beschreibung des Apparates.

Es stellt der neue Apparat im Grunde genommen nur einen doppelten Hämatisator dar, dessen eine Hälfte den Blutstrom in dem speciell zu durchströmenden Organe unterhält und dessen andere Hälfte die Function des kleinen Kreislaufes übernimmt, indem sie das Blut durch eine künstlich geathmete natürliche Lunge leitet.

Jede Hälfte des Apparates kann, wie man aus der Zeichnung Fig. 1 sieht, einen in sich abgeschlossenen Kreislauf darstellen.

Beiden Kreisen gemeinsam ist der doppelläufige Doppelhahn *H*, wie ihn Fig. 2 *a* und *b* im horizontalen Querschnitt zeigt. Der Hahn ist aus Messing hergestellt, und besteht aus einem würfelförmigen Mantel, der je zwei zuführende und zwei abführende Röhren trägt, welche in einer horizontalen, durch die Axe des Hahnes gehenden Ebene liegen. In diesem Mantel bewegt sich der Kern des Hahnes, der zwei Bohrungspaare besitzt.

Das eine Bohrungspaar durchsetzt den Kern der Art, dass die beiden Bohrungen miteinander parallellaufend bei Einstellung ihrer Oeffnungen auf diejenigen des Mantels die geradlinig gegenüberliegenden Röhren des Mantels miteinander verbinden und dementsprechend das durch das rechte Zuleitungsrohr tretende Blut zur rechtsseitigen, das durch das linke Zuleitungsrohr eintretende zur linksseitigen Abflussröhre führen, so dass beide Ströme also parallel gerichtet den Hahn passiren, wie die Fig. 2 *a* veranschaulicht.

Bei dieser Stellung des Hahnes bildet das Rohrsystem jeder Hälfte des Apparates einen in sich abgeschlossenen Kreis. In einer Ebene, welche mit der Ebene der eben beschriebenen Bohrungen des Hahnkanals um die Hahnaxe gedreht einen rechten Winkel bildet, befinden sich zwei weitere Bohrungen, welche in einem leichten Bogen an einander vorbeigehend sich derart überkreuzen, dass bei Einstellung ihrer vier Oeffnungen auf die des Mantels durch Drehung des Hahnes um 90° das Blut des rechten Zuflussrohres nach dem linken

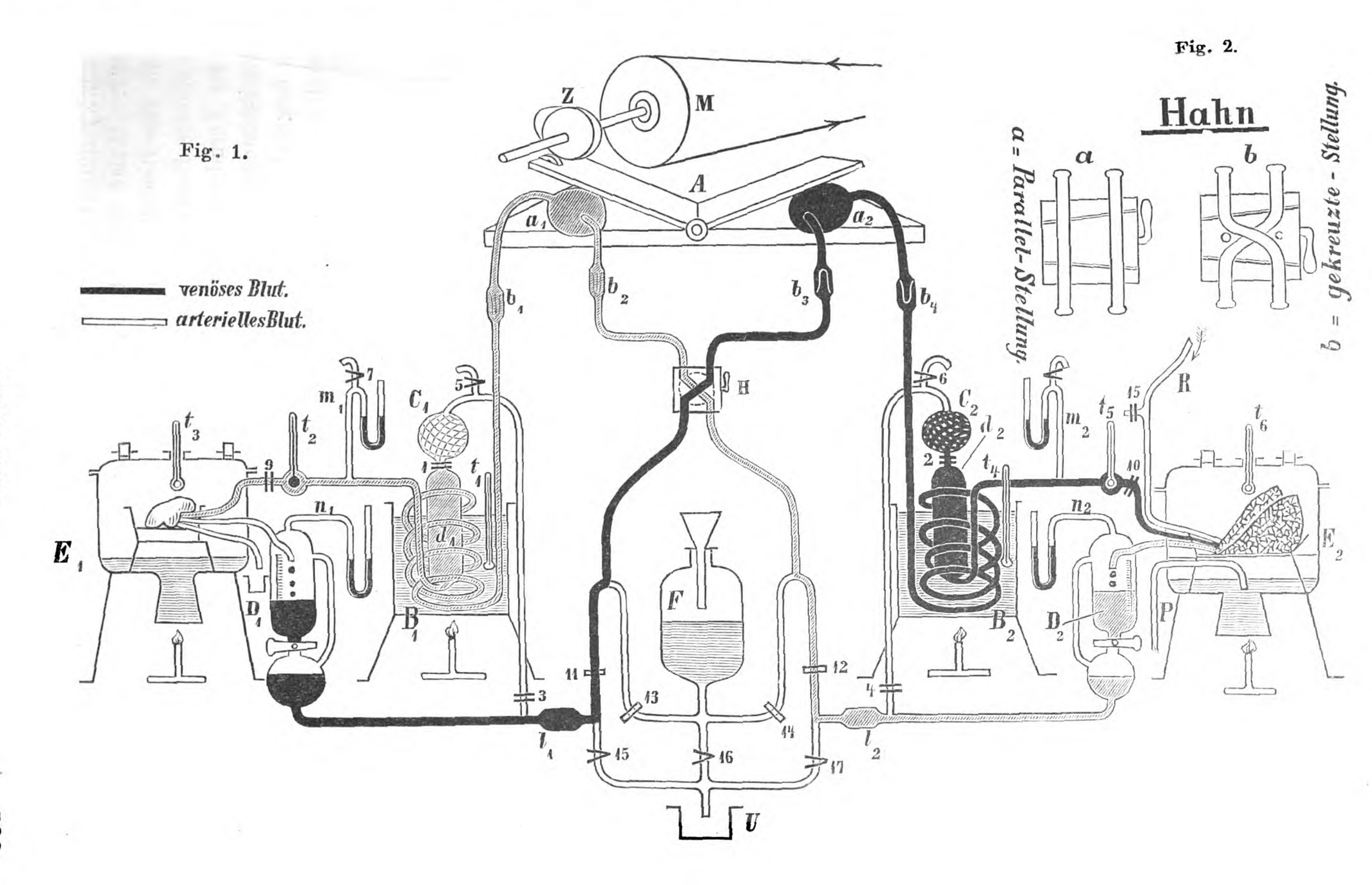

venöses Blut.
arterielles Blut.
Hahn
a = Parallel-Stellung.
b = gekreuzte - Stellung.

Fig. 1.

Fig. 2.

Abflussrohr, das des linken Zuflussrohres aber zum rechten Abflussrohre geleitet wird, sich also bei dieser Stellung die Ströme im Hahnkerne kreuzen, wie die Fig. 2 *b* veranschaulicht.

Bei der letzteren Stellung des Hahnes werden die beiden Hälften des Apparates demnach in der auf Fig. 1 angedeuteten Weise miteinander so verbunden, dass das Blut in einem grossen Kreise sowohl die Lunge als das Organ passirt.

Im Uebrigen wurde im Wesentlichen für jede Hälfte des Apparates das alte Princip beibehalten, so dass hinsichtlich der genaueren Darstellung derjenigen Theile, welche bereits in dem von mir beschriebenen Hämatisator zur Verwendung kamen, auf jene erste Mittheilung [1]) verwiesen werden kann, und im Folgenden nur auf die durch die neue Anordnung bedingten Abweichungen näher eingegangen zu werden braucht.

Entsprechend den beiden Herzen im Organismus des Warmblüters, welche den grossen und kleinen Kreislauf mit Blut versorgen, haben wir auch in unserem Apparate (vgl. Fig. 1) zwei mit den stromrichtenden Ventilen b_1 b_2 b_3 b_4 versehenen Herzpumpen a_1 und a_2, welche abwechselnd von der Wippe A zusammengepresst werden; die Wippe wird mittelst einer mit einem Motor verbundenen Excenterscheibe Z auf und nieder bewegt.

Es entspricht a_1 dem linken a_2, dem rechten Herzen. Die Herzpumpen saugen das Blut durch die Ventile b_2 und b_3 an, um dasselbe durch die Ventile b_1 und b_4 den in einem Gefäss mit Wasser von etwa 40^0 befindlichen Wärmespiralen B_1 und B_2 zuzutreiben. Am Ende dieser Spiralen befinden sich die Blasenfänger d_1 und d_2, welche in dem Blut befindliche Luftblasen zurückhalten und zu entfernen erlauben. Der von der Luft völlig befreite Blutstrom, dessen Druck und Temperatur an den Manometern m_1 und m_2 und den Thermometern t_2 und t_5 abgelesen werden kann, tritt nun linker Hand in das zu durchströmende Organ, rechter Hand in die Lunge, beide Theile befinden sich in den Recipienten E_1 und E_2 in einer auf Körpertemperatur erhaltenen, mit Wasserdampf gesättigten Athmosphäre auf entsprechenden tellerförmigen Unterlagen, in welchen sich das Blut, bei eventuell eintretender Blutung der Organe, sammelt, so dass es wieder in die Circulation zurückgebracht werden kann. Aus den Venen der Organe tritt das Blut beiderseits in die Messgefässe D_1 und D_2, welche sich in der erwähnten Mittheilung näher beschrieben finden.[2])

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 388. 1890.

2) Ebenda. Bd. XXVI. S. 392.

Diese Messgefässe können durch die gegen Ende dieser Mittheilung eingehender zu schildernde Circulationswage ersetzt werden, welche die sie durchströmende Blutmenge unter völligem Abschluss der Luft fortlaufend genau zu registriren erlaubt. Aus den Messapparaten wird das Blut durch die den Nulldruck in den Venen constant erhaltenden Ventile l_1 und l_2 [1]) wieder von den Herzen angesaugt. Wie beim einfachen Hämatisator finden sich auch bei dieser neuen Anordnung in jedem Stromkreis je eine Nebenschliessung eingeschaltet, welche von den Luftfängern d_1 und d_2 abzweigend und vor den Ventilen l_1 und l_2 mündend durch Oeffnen oder Schliessen der Klemmen 3 und 4 erlaubt, den Ueberschuss des durch die Ventile b_1 und b_4 den Organen zugetriebenen Blutes unter Umgehung der Organe zu den entsprechenden Herzen durch die Ventile b_2 und b_3 wieder zurück zu führen und so eine Stauung des Blutes vor und in den Organen zu verhüten. In diese Nebenschliessungen und zwar unmittelbar hinter den Luftfängern sind zwei elastische Gummiballons C_1 und C_2 mit nicht allzu dicker Wand eingeschaltet. Dieselben haben in zusammengefallenem Zustande einen Durchmesser von 4 bis 5 cm und sind mit einem Fadennetz überspannt, welches sie bei übermässiger Steigerung des Blutdruckes vor einer Zerreissung schützt.[2]) Diese Ballons dienen in dem sonst zum grössten Theile aus Glasröhren bestehenden starren Rohrsysteme als elastische Theile, entsprechend der elastischen Wand des natürlichen Arteriensystems, gleichzeitig dienen sie aber auch als Reservoire, welche ein zu plötzliches Ansteigen und Abfallen des Druckes in den Arterien der Organe verhüten. Die zwischen den eigentlichen Luftfängern und diesen Ballons angelegten Klemmen 1 und 2 ermöglichen die elastische Wirkung der Ballons zu reguliren und durch Oeffnen und Schliessen nach Belieben einen härteren oder weicheren Puls mit grösserer oder kleinerer Druckschwankung herzustellen. Da man auch die bei der einzelnen Compression von den Herzballons ausgeworfenen Blutmenge durch das Verschieben der Ballons a_1 und a_2 unter der Herzwippe und ebenso den Blutdruck durch die Menge des in das System aus dem Reservoir F angesaugten Blutes zu variiren vermag, so ist man in der Lage, jede beliebige Art des Pulses bei beliebigem Blutdruck künstlich zu erzeugen.

---

1) Vgl. Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. XXIX. S. 27 und 28. 1891.

2) Man bringt diese Ballons zweckmässig so an, dass sie senkrecht hängen, damit die sich in ihnen ansammelnde Luft durch die Klemmen 5 und 6 leicht entweichen und aus der Circulation entfernt werden kann.

Füllung des Apparates.

Bei der Füllung des Apparates verfährt man in folgender Weise: Die in den Recipienten E_1 und E_2 endenden, das Blut den Organen später zuführenden und abführenden beiden Schlauchenden werden je durch ein Glasröhrchen, welches zunächst die Stelle des Organs einnimmt, miteinander verbunden, darauf werden bei Parallelstellung des Hahnes H (Fig. 2*a*) die Klemmen 16 und 3 bis 8 die Hähne an den Maassgefässen und Klemmen 11 und 12 geschlossen, die Klemmen 13 und 14, 1 und 2, 9 und 10 und 15 und 17 dagegen geöffnet; unter die Ausflussöffnung bei U wird ein Glas gestellt, welches das dort austretende Blut auffängt. Die nun in Bewegung gesetzte Wippe A lässt die Ballons a_1 und a_2 aus dem Reservoir F das Blut ansaugen und füllt die beiden Rohrsysteme und die Maasscylinder mit Blut. Dabei giebt man durch zeitweiliges Oeffnen der Klemmen 5 und 6 der Luft Gelegenheit aus den Luftfängern und Ballons C_1 und C_2 zu entweichen. Tritt das Blut bei 15 und 17 wieder aus, so schliesst man diese Klemmen und öffnet gleichzeitig die Klemmen 11 und 12, worauf das Blut zu circuliren beginnt. Jetzt werden die Klemmen 9 und 10 so weit geschlossen, dass nur noch ein schwacher Strom hindurchtritt, wobei der Druck an den Manometern m_1 und m_2 entsprechend der aus dem Reservoir F angesaugten Blutmenge steigt. Das in dem oberen Theile der Maassgefässe befindliche Blut lässt man nun durch Oeffnen der an den Maassgefässen befindlichen Hähne in die kleinen unteren Reservoire eintreten, so dass diese bei späteren Messungen, sofern nicht die Circulationswaage eingeschaltet werden soll, nie ganz sich entleeren können.

Ist der Druck an den Manometern m_1 und m_2 auf etwa 60 bis 80 mm gestiegen, so schliesst man 13 und 14 und lässt durch kurzes Oeffnen der Klemmen 7 und 8 das Blut in die Manometer eintreten. Bei entsprechender Lagerung der Ballons a_1 und a_2 und ihrer Ventile gelingt es leicht alle noch im Apparat befindliche Luft den Luftfängern d_1 und d_2 zu zutreiben, von wo aus man sie durch die Ballons C_1 und C_2 aus den Klemmen 5 und 6 entweichen lässt. Ist das ganze Rohrsystem bis auf den in den Maassgefässen nöthigen Luftraum in der beschriebenen Weise sorgfältig von Luft befreit, wobei der Druck wieder herabsinkt, so öffnet man zunächst die Klemme 13 wieder und lässt aus dem Reservoir F noch so viel Blut ansaugen, bis der Druck am Manometer m_1 100—120 mm beträgt, dann schliesst man dieselbe und lässt durch Oeffnen von Klemme 14 den Druck in der rechten Hälfte des Apparates soweit steigen, dass Manometer m_2 20 bis 30 mm zeigt.

Der Apparat, in dessen beiden Theilen das Blut einstweilen noch getrennt und unter den angegebenen Druckverhältnissen circulirt, ist nun zur Aufnahme der Organe bereit.

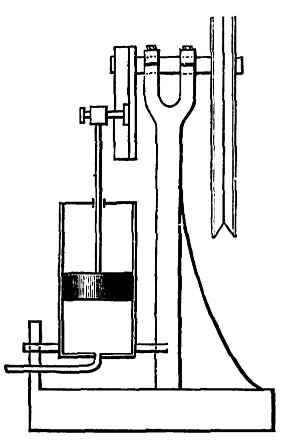
Beim Einsetzen der Organe beginnt man mit der Lunge, in deren Arterie, Vene und Trachea vorher je eine Kanüle gut eingebunden ist. Sie wird in den rechten Kreislauf, dessen Druck, wie erwähnt, nicht über 30 mm betragen darf, eingeschaltet. Zu diesem Zweck schliesst man zunächst die Klemme 10 und öffnet Klemme 4 so weit, dass das Blut durch die Nebenschliessung ungestört weiter circuliren kann; das an Stelle des Organs interimistisch eingeschaltete Röhrchen wird sodann entfernt, und an die mit Blut gefüllte Arteriencanüle der Lunge der das Blut zuführende Schlauch unter Vermeidung von Lufteintritt angesetzt, die Klemme 10 langsam geöffnet, Klemme 4 dahingegen wieder ganz, Klemme 2 aber so weit geschlossen, dass das Manometer m_2 einen Druck von 20 mm mit einer Pulsschwankung von 10 mm Hg zeigt.

Es tritt nun das Blut in die Lunge ein und füllt deren Gefässe; sobald das Blut aus der Venencanüle zu treten beginnt, wird diese mit dem zum Maassgefäss führenden Schlauche verbunden, so dass das aus der Vene abfliessende Blut vom Herzen a_3 wieder angesaugt werden kann. Da beim Füllen der Gefässe der Lunge der Blutdruck meist stark absinkt, so muss nun durch Oeffnen von Klemme 14 für Zufuhr neuen Blutes gesorgt werden, doch ist stets darauf zu achten, dass der Blutdruck nicht über 30 mm steigt, da es sonst leicht zu Hämorrhagien in der Lunge kommt. Jetzt wird die Trachealcanüle mit der für die künstliche Athmung bestimmten Vorrichtung durch das Rohr R in Verbindung gesetzt. Man kann sich zur Herstellung der künstlichen Athmung der Lunge eines Münck'schen Trommelgebläses bedienen, in dessen Luftstrom ein Miescher-scher Athemschieber eingeschaltet wird, welcher durch Unterbrechung der Zufuhr von comprimirter Luft die Lunge in beliebigen Zeitintervallen abwechselnd aufbläst und ihr dann unter Entweichen der Luft durch die Klemme 15 wieder zusammenzufallen gestattet. Die Stärke der Lufteintreibung wird in diesem Falle durch die an dem T-Rohr befindliche Klemme 15, wie bei der gewöhnlichen künstlichen Athmung regulirt, und es ist zweckmässig, bei dieser Art der Athmung die Lunge zwar ergiebig aber doch nicht ad maximum aufzublasen und die exspiratorischen Pausen so einzurichten, dass die Lunge Zeit hat, wieder so weit zusammenzufallen, dass einerseits ein ergiebiger Luftwechsel, andererseits aber keine Ueberdehnung derselben stattfindet. Während der Athmung nimmt bei

ihrer Entfaltung die Lunge meist weiteres Blut auf, so dass eine neue Zufuhr aus dem Reservoir nöthig wird.

An Stelle dieser die Lungen leicht etwas schädigenden Lufteinblasung kann man eine der natürlichen Athmung ähnliche Ventilirung der Lunge treten lassen, bei welcher die Luft wie im Brustraume des lebenden Thieres unter negativem Druck einströmt, wenn man folgendermaassen verfährt. Man bringt die Lunge in eine Schale, wie sie Fig. 1 E_2 zeigt, deren aufgeschliffener Deckel einen luftdichten Verschluss erlaubt, und bei welcher die das Blut führenden Leitungsröhren ebenso wie das die Trachealcanüle mit der äusseren Luft verbindende und endlich das in das Wasser der Schale eintauchende weite Rohr P luftdicht eingesetzt sind.

Man verbindet dann dieses letztgenannte Rohr P mit einer ventillosen Pumpe Fig. 3, welche bei der Auf- und Niederbewegung ihres Stempels abwechselnd Wasser aus der Schale ansaugt und wieder in dieselbe zurücktreibt. Beim Ansaugen des Wassers wird ein negativer Druck in der Schale entstehen, welcher zur Folge hat, dass durch das mit der Trachea verbundene Rohr von aussen Luft in die Lunge einströmt und dieselbe entfaltet. Wird dann nach dieser Inspiration das Wasser wieder in die Schale zurückgetrieben, so wird durch die nun in derselben eintretende Verminderung des negativen Druckes die Luft aus der Lunge wieder verdrängt und unter Collabiren der Lunge wird es zu einer Exspiration derselben kommen.


Fig. 3.

Die Pumpe kann man von dem gleichen Motor treiben lassen, welcher die Herzwippe bewegt. Ist ihr Stempel mit der seine Auf- und Niederbewegung bewirkenden Excenterscheibe so verbunden, dass seine Excursion variirt werden kann, so ist man auch in der Lage, die Grösse der Athemzüge nach Belieben zu variiren. Zweckmässig wird es sein, zunächst die Lunge sich etwas entfalten zu lassen, indem man bei geschlossener Schale eine entsprechende Menge Wasser abfliessen lässt und dann erst die die Athemschwankungen erzeugende Pumpe ansetzt. Man kann selbstverständlich eine solche Pumpe auch zur Athmung mittelst einfacher Einblasung benutzen, wenn man sie mit den entsprechenden Ventilen versieht.

Ist die Lungencirculation in Stand gesetzt, so wird in das linke System in gleicher Weise das betreffende Organ eingeschaltet und sobald auch hier die Circulation hergestellt und der Blutdruck auf 100—120 mm wieder gebracht ist, wird der Hahn *H* um 90° gedreht, was durch eine am Hahngriff angebrachte Sperrvorrichtung ohne Schwierigkeit zu erzielen ist. Hierdurch werden die beiden Systeme in der oben beschriebenen Weise der Art verbunden, dass das aus der Vene des Organs austretende dunkel venöse Blut von der Herzpumpe a_2 der Lunge, das aus der Lungenvene fliessende, schön hellrothe arterialisirte Blut von der Herzpumpe a_1 angesaugt dem Organe wieder zugeführt wird, wie dies auf Fig. 1 durch die Schraffirung angedeutet ist. Es bleibt nun nur noch die Regulirung der Pulse und des Blutdruckes übrig durch Oeffnen oder Schliessen der Klemmen 1, 2, 3, 4. Wenn nicht eines der Organe durch Blutung zu einem Blutverluste in dem geschlossenen Röhrensysteme führt, circulirt die eingebrachte Blutmenge stundenlang durch beide Organe, indem die dunkel auf der Zeichnung gehaltenen Theile mit venösen, die heller schraffirten mit schön arteriellisirtem Blute gefüllt sind. Es kann ein geringes Absinken des Blutdruckes auch eintreten, wenn es sich um Durchblutung einer Niere handelt, sofern aus den stets mit Canülen zu versehenden Ureteren grössere Flüssigkeitsmengen austreten, auch durch die Athmung scheint das Blut etwas Wasser zu verlieren, wodurch ebenfalls ein Sinken des Blutdruckes eintreten kann. Alle diese Verluste können ohne Störung dadurch ergänzt werden, dass man durch Oeffnen der Klemme 13 aus dem Reservoir *F* entsprechende Blutmengen in den Lungenkreislauf ansaugen lässt. In dieses Reservoir kann auch das durch Blutung aus den Organen verloren gegangene und auf den oben erwähnten Unterlagen aufgefangene Blut wieder zurückgebracht werden. Sollen Lösungen dem Blute zugesetzt werden, so injicirt man dieselben am besten mit einer Injectionsspritze von Klemme 15 aus in das circulirende Blut.

Soll der Apparat nach beendetem Versuche und behufs Untersuchung des Blutes entleert werden, so werden, nachdem der Hahn *H* wieder in die Parallelstellung (Fig. 2 *a*) gebracht ist, zunächst nach Schliessen der Klemmen 9 und 10 an Stelle der Organe wieder die Schaltröhrchen eingesetzt. Man öffnet dann die Klemmen 9, 10, 15, 17, 13 und 14 sowie die Hähne an den Maassgefässen D_1 und D_2 und schliesst Klemme 11 und 12. Unter den Abfluss *U* wird das für die Aufnahme des abfliessenden Blutes bestimmte Gefäss gesetzt. Es saugen nun die Herzpumpen zunächst den eventuell im Reservoir *F*

enthaltenen Rest des Blutes[1]) und dann Luft an und treiben alles Blut durch die Messgefässe und die geöffneten Klemmen 15 und 17 aus. Durch Einbringen von Kochsalzlösung in das Reservoir und zeitweiliges Oeffnen von 3 und 4, sowie 11 und 12 lassen sich die zurückgebliebenen Blutreste völlig ausspülen, so dass man auch für quantitative Bestimmungen die gesammte Blutmenge bequem ohne Verluste aus dem Apparate wieder gewinnen kann.

Ist das Blut durch 1/2 proc. Kochsalzlösung ausgespült, so kann man noch einige Zeit den Apparat mit gewöhnlichem Wasser nachspülen. Der Apparat ist dann für eine neue Durchblutung gereinigt, nur muss man vor derselben nur noch einmal mit 1/2 proc. Kochsalzlösung die Reste zurückgebliebenen gewöhnlichen Wassers ausspülen. Eine gründliche Reinigung, bei welcher die Theile auseinander genommen werden müssen, ist, wenn die Ausspülungen in der beschriebenen Weise gründlich und stets zuerst mit 1/2 proc. Kochsalzlösung, die ein Ausfallen von Eiweiss verhütet, vorgenommen werden, erst nach mehreren 5—6 Durchblutungen erforderlich.

Es lassen sich die Durchblutungen mit aus dem Schlachthaus bezogenen Organen ausführen. Man wird dann der Grösse der Organe wegen meist nur die eine Hälfte einer Kalbs- oder Schweinelunge benutzen. Müssen die Organe ganz frisch sein, so wird man auf solche von Hunden angewiesen sein. Hier bietet es indessen gelegentlich eine gewisse Schwierigkeit, Thiere von genügender Grösse zu erhalten, um die zur Füllung des Apparates und der Organe erforderliche Blutmenge zu gewinnen. Verfügt man über etwa 800 ccm normalen Blutes, so sind die Bedingungen für die Durchblutung am günstigsten, da man dann mit unverdünntem Blute die Circulation unterhalten kann, in welchem Falle an den Organen auch nach mehrstündiger Dauer der Durchblutung (4—6 Stunden) weder Oedeme noch sonst irgend etwas Abnormes zu bemerken ist. Ist der zur Verfügung stehende Hund so klein, dass er die nöthige Blutmenge nicht zu liefern vermag und man eine Verdünnung des Blutes vornehmen muss, so wächst mit dem Grade der Verdünnung die Gefahr, dass Oedeme auftreten, welche sich natürlich am störendsten an der Lunge bemerkbar machen, bei welcher es zum Uebertritt von Flüssigkeit in die Alveolen und Bronchien kommt, wodurch der Gaswechsel sehr geschädigt wird. Um aber auch bei Anwendung solcher kleinerer, die genügende Blutmenge nicht liefernder Versuchsthiere

1) Soll derselbe besonders abgelassen werden, so geschieht dies vorher, indem bei Verschluss der Klemmen 13, 14, 15, 17, Klemme 16 geöffnet wird, worauf sich bei *U* der Inhalt von *F* entleert.

die Bedingungen für die Durchblutung möglichst günstig zu gestalten, verfahre ich folgendermaassen. Das narkotisirte Thier wird aufgebunden tracheotomirt und in Arteria carotis und in eine Vena jugularis je einer Cantüle eingebunden. Ist dem Hunde die Hauptmasse seines Blutes aus der Carotis entzogen, so wird diese abgeklemmt, das gewonnene Blut defibrinirt und collirt, und nun durch die Venencanüle eine dem Bedarf entsprechende Menge (200—400 ccm) einer nach Dr. Albaneses[1]) Angabe angefertigten, isotonisch und isoviscösen schwach alkalischen Gummikochsalzlösung einfliessen gelassen, welcher 50 ccm eines nach der Angabe Haycraft's[2]) aus 10—20 Blutegeln hergestellten Extractes zugesetzt ist. Diese Lösung passirt vor dem Eintritt in die Vene eine in warmem Wasser befindliche Glasspirale, in welcher sie auf 38° erwärmt wird. Bei der in dieser Weise ausgeführten Infusion erholt sich das moribunde Thier meistens wieder etwas. Nachdem die Lösung einige Zeit, etwa 10 Minuten im Thiere circulirt hat, wird dasselbe völlig verbluten gelassen und die hierbei gewonnene zweite Portion Blut nach dem Defibriniren (meist gerinnt dieselbe freilich wegen des zugesetzten Blutegelextracts nicht) mit der ersten (!) Portion des normalen Blutes vereinigt.

Das defibrinirte und collirte Gemisch wird dann zum Füllen des Apparates benutzt. Man kann auf diese Weise die Blutmenge auch bei kleinen Thieren auf jedes beliebige Maass bringen und das gewonnene Gemisch wird stets für die Durchblutung günstiger sein wie ein nachträglich mit Kochsalz- oder Gummilösung verdünntes Blut, und zwar deshalb, weil einmal bei dem Ausspülen des Körpers die gesammte Blutmenge des Thieres ausgenutzt wird, zum anderen weil die Lösung, nachdem sie einige Zeit im Organismus circulirt hat infolge eines Austausches der Bestandtheile zwischen ihr und den Geweben eine Zusammensetzung annimmt, welche der des Blutserums doch entschieden näher steht als es bei der ursprünglich einlaufengelassenen Gummikochsalzlösung der Fall ist.

Der Zusatz von Blutegelextract, den ich schon seit mehreren Jahren stets verwende, bietet aber noch den Vortheil, dass auch in den zu durchströmenden Organen, während deren Präparation keine Gerinnungen auftreten, so dass sofort bei Eröffnung der künstlichen Circulation ein reichlicher Blutstrom durch das gesammte Organ tritt und es zu Trombosirung mit folgender Stauung in einzelnen Gefässgebieten, sowie zu Hämorrhagien nicht kommen kann, auch wenn

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 297. 1893.
2) Ebenda. Bd. XVIII. S. 209. 1884.

man das erste aus der Vene abfliessende Blut direct in den Apparat zurückfliessen lässt.

Handelt es sich bei einem Versuch, z. B. bei einer Nierendurchblutung behufs Gewinnung normalen Harns, darum, die Zeit zwischen der Ausschaltung der normalen und der Eröffnung der künstlichen Circulation möglichst zu verringern, so kann man dies bei Benutzung grösserer Versuchsthiere dadurch erreichen, dass man zunächst den gut narkotisirten Thieren die für die Füllung der einen Hälfte des Apparates, welche den Blutstrom in dem Organe zu unterhalten hat, nöthige Blutmenge, etwa 3—400 ccm entzieht, dann diese Hälfte des Apparates zur Aufnahme des Organes fertig stellt, und nun im lebenden Thiere unmittelbar unter der Abzweigung der Nierenarterien und Venen die Aorta und Vena abdominalis abklemmt und in das unterhalb der Klemme gelegene Ende der beiden Gefässe nachdem sie peripher nochmals abgebunden sind, die Canülen einsetzt. Sind die Canülen dann mit Blut gefüllt und mit dem Apparat verbunden, so wird oberhalb der Nierenarterien und Venen die Aorta und Vena abdominalis durch eine Doppelligatur abgebunden und in demselben Augenblick die Klemme unterhalb geöffnet, so dass sofort mit der Ausschaltung der natürlichen Circulation die künstliche hergestellt ist. Jetzt wird die Aorta und Vena abdominalis beiderseits zwischen den Doppelligaturen durchschnitten, die Nieren präparirt und aus dem Thiere herausgenommen, während sie vom Apparat durchströmt sind, in einen entsprechenden Recipienten übertragen. Es wird nun, sobald das Thier völlig verblutet ist, die Lunge präparirt und in die zweite Hälfte des Apparates eingesetzt. Inzwischen wird die Arterialisirung des aus der Nierenvene austretenden Blutes dadurch bewirkt, dass man dasselbe aus der Vene an der Wand eines Trichters, auf der es sich auszubreiten und zu lüften Gelegenheit hat, direct in das Reservoir zurückfliessen lässt, um es von hier bei entsprechender Einstellung der Klemme 13 wieder vom Herzen ansaugen und dem Organe zuführen zu lassen.

Die Circulationswage.

Wie bereits Eingangs erwähnt, liegt ein besonderer Vortheil dieses neuen Durchblutungsverfahrens darin, dass das Blut behufs Arterialisirung während der Durchblutung nicht mehr mit Luft in unmittelbare Berührung gebracht zu werden braucht. Es erschien deshalb, nachdem dies erreicht war, auch wünschenswerth, die sonstige Berührung des Blutes mit Luft, zumal bei der Messung des die Organe passirenden Blutstroms, auszuschliessen und an Stelle der bisher angewandten Messgefässe eine Vorrichtung treten zu lassen, die den

Blutstrom, ohne ihn in irgend einer Weise zu stören, unter völligem Abschluss der Luft zu messen erlaubt, und zwar womöglich der Art, dass eine registrirende, continuirliche Messung ermöglicht wird.

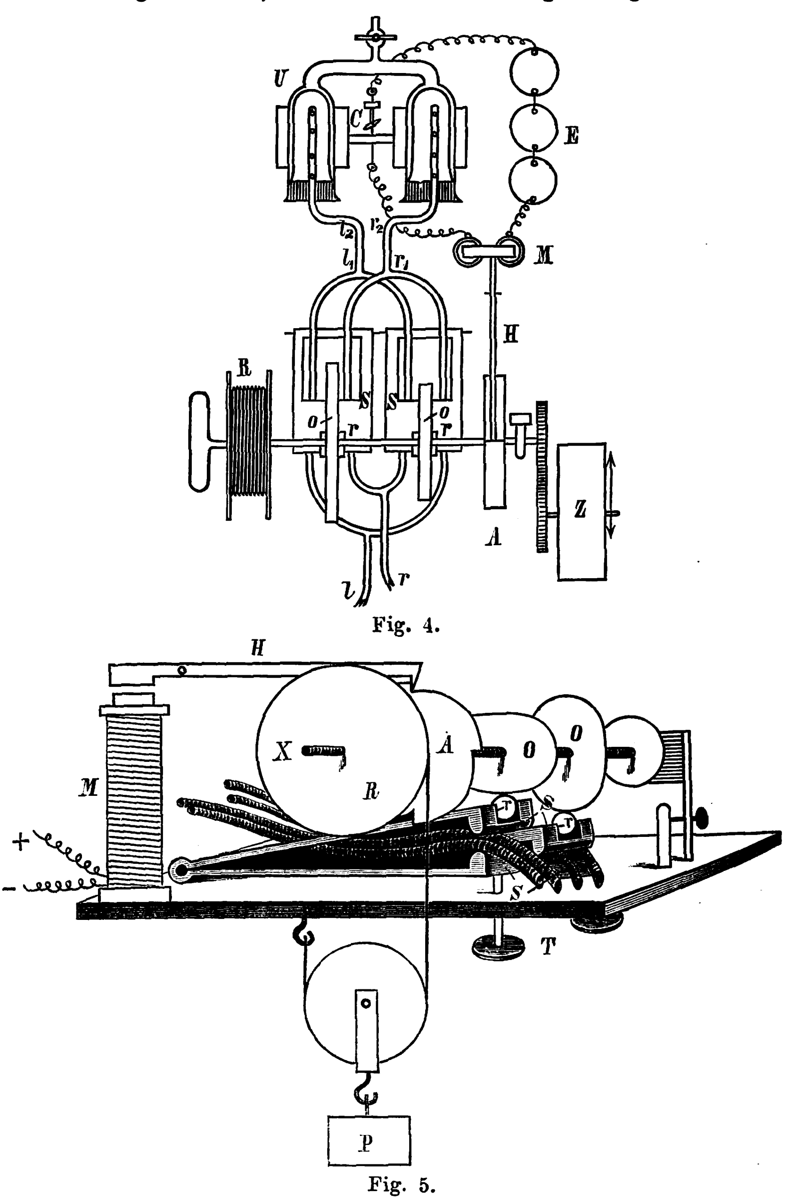


Fig. 4.

Fig. 5.

Diesem Zwecke entspricht der im Folgenden beschriebene Apparat, den man vielleicht als Circulationswage bezeichnen kann.

Der Apparat, wie ihn Fig. 4 von oben gesehen veranschaulicht, besteht aus 2 Haupttheilen, welche in Fig. 5 und 7 getrennt schematisch in Seitenansicht wiedergegeben sind. Den einen Theil bildet ein Stromwender mit Hülfe einer Doppelklemme Fig. 5, welche vier neben einander laufende Gummischläuche paarweise abwechselnd durch Compression zu verschliessen und zu öffnen erlaubt. Diese Schläuche sind in der auf Fig. 6 veranschaulichten Weise so miteinander verbunden, dass bei Verschluss des Paares *I* Zuleitungsrohr r und r_1 und das Abflussrohr l mit l_1 verbunden ist, während bei Verschluss von Paar *II* r mit l_1 und l mit r_1, also beide über Kreuz verbunden sind.

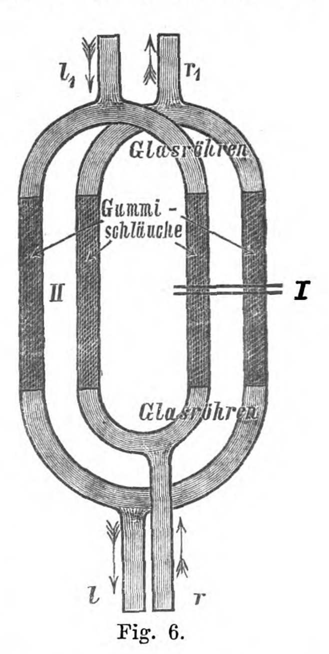


Fig. 6.

Der Verschluss und die Oeffnung der beiden Schlauchpaare geschieht durch die zwei auf Fig. 5 sichtbaren in ihren freien Enden mit abgerundeten Wülsten versehenen Scharniere *S*, deren unterer Theil durch eine Schraube *T* in beliebiger Stellung fixirbar, deren Obertheil je mit einer Rolle *r* versehen ist, über welche die beiden an einer gemeinsamen Axe befestigten ovalen Scheiben *O O* laufen, so dass sie die beweglichen Schenkel der Scharniere abwechselnd niederdrücken und wieder durch die Elasticität der zwischen ihren Wülsten durchgezogenen Gummischläuche auffedern lassen. Die beiden ovalen Scheiben sind an der gemeinschaftlichen Axe so befestigt, dass die langen Axen der Ovale senkrecht zu einander stehen und also jedes Mal, wenn das eine Oval mit der zugehörigen Scharnierklemme das eine Schlauchpaar durch Compression verschliesst, das andere Oval dem zu ihm gehörigen Scharnier erlaubt, sich zu heben, so dass das betreffende Schlauchpaar dadurch für den Strom durchgängig wird.

An der gleichen Axe wie die Ovale ist eine mit vier Zahneinschnitten versehene runde Scheibe *A* so befestigt, dass die vier Einschnitte den vier Enden der beiden langen Axen der Ovale, d. h. den Stellungen entsprechend, bei welchen je ein Schlauchpaar ad maximum geöffnet, das andere geschlossen ist. Ueber dieser letzten Scheibe schleift ein Sperrhaken *H*, welcher an dem Anker eines Elektromagneten *M* befestigt ist, so dass, sobald der Magnet den

Anker anzieht, der Sperrhaken aus dem Einschnitt der Scheibe gehoben wird und sich die Axe durch den Zug eines Gewichtes P das auf die an ihr befestigten Rolle R einwirkt, zu drehen beginnt und erst zum Stehen kommt, wenn der Sperrhaken H wieder in einen Einschnitt des Arretirungsrades A einfällt.

Da bei jeder Drehung der Axe um 90° die Verbindung der beiden Röhrenpaare rl und r_1 l_1 derart geändert wird, dass einmal die gleichseitigen Röhren r und r_1, l und l_1 parallel, dann wieder die ungleichseitigen r und l_1 und l und r_1 überkreuzt verbunden werden, so bietet diese Vorrichtung Gelegenheit, von zwei getrennten Reservoiren abwechselnd gleichzeitig sich bei Zuleitung eines constanten Flüssigkeitsstromes das eine füllen, das andere sich entleeren zu lassen und so den Strom ohne Unterbrechung durch beide Reservoire hindurch zu unterhalten, wenn jedes Mal in dem Moment, wo das eine Reservoir sich gefüllt, das andere sich gleichzeitig entsprechend entleert hat, die Stromrichtungen durch ¼ Drehung der Axe umgekehrt wird, so dass nun der Zufluss mit dem leeren, der Abfluss aber mit dem vollen Reservoir verbunden ist.

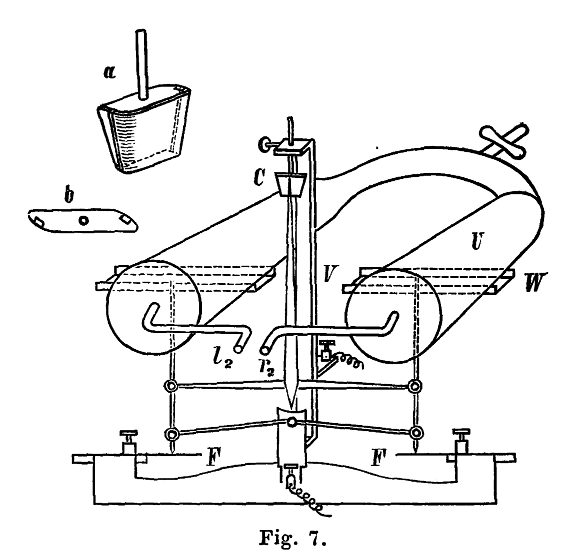


Fig. 7.

Dies zu erreichen dient der zweite, auf Fig. 7 wiedergegebene Theil des Apparates, welcher aus einer U-förmigen Glasröhre U besteht, die mit ihren beiden parallelen Schenkeln auf den viereckigen Schalen einer kleinen Brückenwaage ruht. Die Ränder dieser Schalen sind rechtwinklig in die Höhe gebogen und stellen oben in scharfer Kante auslaufend je 2 Schneidepaare dar, auf denen sich die Röhren

bei der Auf- und Niederbewegung der dabei ihre horizontale Stellung beibehaltenden Waagschalen ohne Reibung abzurollen vermögen.

Die etwa 3—4 cm im Durchmesser habende *U*-Röhre ist an ihren beiden Enden durch je einen Gummikorken *G* (vgl. Fig. 3) geschlossen, welcher in der Mitte eine Röhre durchtreten lässt, die im Innern des Rohres einen mit mehreren Seitenöffnungen versehenen Schlauch (vgl. Fig. 3) von etwa 10 cm Länge trägt. Ueber diese beiden Schläuche aber ist beiderseits ein am Gummikork fest anliegender länglicher Beutel aus ganz dünnem weichen Gummi gezogen, welcher nach dem Einsetzen der Korke in das Rohr, die durch den durchlochten Schlauch eintretende Flüssigkeit innerhalb des *U*-Rohres absperrt, sich aber entsprechend dem Zu- oder Abfluss von Flüssigkeit ohne irgend einen nennenswerthen Widerstand zu bieten entfallen und zusammenlegen kann. Der zwischen den beiden Ballons liegende Raum lässt sich nun von einem an der Mitte der Krümmung des *U*-Rohres gelegenen und mit einem kleinen Hahn versehenen Ansatzröhrchen aus mit einer kalt gesättigten Chlorcalciumlösung füllen. Wird diese Füllung des Rohres mit Chlorcalcium vorgenommen, während der eine Ballon mit Flüssigkeit (Blut, Kochsalzlösung) gefüllt, der andere dagegen völlig leer ist, so muss nun zunächst beim Auflegen des *U*-Rohres auf die Wage, die mit dem das Chlorcalcium enthaltenden Schenkel belastete Wagschale infolge des höheren specifischen Gewichtes dieser Lösung niedersinken, beim Eintreiben von Flüssigkeit in den bisher leeren Ballon und bei dessen Entfaltung wird die Chlorcalciumlösung in den anderen Schenkel der *U*-Röhre getrieben werden und hierdurch einerseits die Entleerung des bis dahin gefüllten Ballons herbeiführen, andererseits aber nun auch infolge ihres höheren specifischen Gewichtes die andere Wagschale zum Sinken bringen.

Sind die beiden aus jenen Gummiballons durch die beiden Korke austretenden Röhren r_2 und l_2 (Fig. 7), welche zunächst in horizontaler Ebene nach innen rechtwinkelig gebogen sind, dann aber nach beiderseitiger abermaliger rechtwinkeliger Biegung hart nebeneinander parallel und horizontal verlaufen, mit den beiden in gleicher horizontaler Ebene sich befindenden Röhren r_1 und l_1 des den Strom wendenden Compressoriums durch zwei etwa 20 cm lange Gummischläuche beweglich verbunden.

Fliesst z. B. bei Compression des Schlauchpaares I (Figur 6) durch die Röhren r, r_1, r_2 das Blut zum rechten Gummiballon des *U*-Rohres, so wird es hierbei die Chlorcalciumlösung in den linken Schenkel des *U*-Rohres hinübertreiben, und es muss entsprechend

dem Zufluss auf dieser Seite gleichzeitig zu einem Abfluss der Flüssigkeit aus dem linken Gummibeutel durch die Röhren l_2, l_1, l kommen. Bei dieser Entleerung des Ballons auf der linken Seite und bei dem damit verbundenen Uebertritt der Chlorcalciumlösung in diesen Schenkel des *U*-Rohres nimmt aber entsprechend der Differenz der specifischen Gewichte des Blutes und jener gesättigten Chlorcalciumlösung das Gewicht auf dieser Seite zu, auf jener sich mit Blut füllenden aber ab, es wird also entsprechend der Entleerung des linken Ballons die Schale dieser Seite niedersinken und die Zunge der Wage einen Ausschlag nach links kommen. Es befindet sich in der Ebene, in welcher sich das obere Ende der aus einem feinen federnden Stahlstreifen hergestellten Wagezunge sonst frei hin und her bewegt, eine nach unten keilförmig zulaufende etwa 1—1,5 mm dicke Hartgummiplatte, wie sie Fig. 7 *a* schräg von vorn, Fig. 7 *b* von oben zeigt. An ihrer seitlichen in der aus Fig. 7 *a* ersichtlichen abgerundeten Kante sind in der Rundung beiderseits Platinstreifen, einen Theil der glatten Rundung bildend, eingelassen. Diese etwa 0,5 mm breiten Streifen stehen in leitender Verbindung mit dem in der Mitte der Platte befindlichen Messingstifte, der seinerseits bestimmt ist, die Platte mittelst einer Schraube in entsprechender Stellung an der kleinen Messingsäule *V*, Figur 7, zu fixiren. Diese Platte wird zur eigentlichen Schwingungsebene der Wagenzunge etwas schräg gestellt, so dass die Zunge, wenn sie einen Ausschlag nach jener Seite macht, auf welcher die Platte ihre Schwingungsebene schneidet, gezwungen wird, an der Hartgummiplatte federnd entlang zu gleiten, wobei sie aus ihrer eigentlichen Bahn gedrängt wird. Sobald sie aber mit ihrer Spitze das Ende der Platte erreicht hat, gleitet sie über die abgerundete Ebene in ihre ursprüngliche Schwingungsebene, also auf die andere Seite der Platte ab und streift dabei einen Augenblick über den dort angebrachten Platinstreifen. Verbindet man nun die Wage mit der an ihr leitend befestigten Zunge mit dem einen Pole einer elektrischen Batterie und führt von dem andern Pole dieser Batterie die Leitung durch den Elektromagneten des Stromwenders zu dem isolirten, die Richtungsplatte tragenden Metallsäulchen *V*, so wird, sobald die Zunge über den Contact der Abrundung der Hartgummiplatte abgleitet, für einen Moment der Stromkreis geschlossen sein und es genügt dies, um von dem Elektromagneten durch das Anziehen seines Ankers den Sperrhaken *H* auslösen zu lassen, so dass die die ovalen Scheiben *O* tragende Axe durch das Gewicht in Bewegung versetzt wird. Diese Bewegung wird aber schon nach einer Vierteldrehung wieder arretirt, da mit dem Abgleiten der Zunge von der Hartgummi-

platte der Strom auch sogleich wieder geöffnet wird, so dass der Magnet den Anker freigiebt und der Sperrhaken durch eine Feder in den nächsten Einschnitt des Sperrades einfällt. Da durch die ausgeführte Drehung der Axe um 90° die Richtung des Blutstromes umgekehrt worden ist, so wird es jetzt zur Füllung des eben entleerten Ballons und zu einer Austreibung des Inhaltes des vorher gefüllten Ballons kommen, bis infolge des hierdurch wieder nach der anderen Seite hin verlegten Uebergewichts jene Wagschale soweit hinabgesunken ist, dass die Wagenzunge nun auf der anderen Seite der Contactplatte abgleitend von neuem die Umschaltung des Stromes durch Auslösung einer weiteren Vierteldrehung bewirkt.

Es ist klar, dass bei der Wage, wie dieselbe bisher beschrieben wurde, der die Stromumschaltung bedingende Contact jedesmal zu Stande kommen wird, sobald die Gewichtsdifferenz auf beiden Seiten genügt, um die verschiedenen, durch die Anordnung des Apparates bedingten constanten Widerstände, wie die Reibung der Wagenzunge durch den Contact, den Torsionswiderstand, der das *U*-Rohr mit dem Compressorium verbindenden Schläuche u. s. w. zu überwinden.

Da nun diese Widerstände verhältnissmässig klein sind, so würde die Umschaltung schon durch den Eintritt geringerer Flüssigkeitsmengen jedesmal eintreten, als für den Zweck einer längeren Strommessung erwünscht ist, wo die einzelne Umschaltung am besten nach einem Volumenwechsel von 50 ccm erfolgt, ausserdem aber gleitet die Zunge, wenn sie die Kante überschritten und der durch ihre Federwirkung gesetzte Widerstand damit plötzlich nachlässt, leicht zu schnell ab, um einen für die Auslösung des Sperrhakens genügenden Stromschluss herzustellen. Um diesen Uebelständen abzuhelfen, wurden unter den Wagschalen die beiden Federn *F* (Fig. 7) angebracht, auf welche der Führungsstab der Wagschalen beim Niedersinken stösst. Diese Federn bilden einen weiteren Widerstand, der je nach der Stärke der benutzten Federn und nach der variirbaren Länge derselben beliebig vergrössert oder verringert werden kann.

Hierdurch wird es möglich, die Wage so einzustellen, dass die Umschaltung des Stromes bei einer ganz bestimmten Menge des eingeflossenen Blutes jedesmal eintritt und damit ist die Möglichkeit einer Messung gegeben.

Da die Zahl der ausgeführten Umdrehungen der die ovalen Scheiben tragenden Axe durch Uebertragung auf ein Zeigerwerk dort abgelesen werden kann, so ist ohne Schwierigkeit die Menge des durch den Apparat geflossenen Blutes am Schlusse eines Ver-

suches zu bestimmen. Man braucht nur die Zahl der ausgeführten Vierteldrehungen mit der jeder Umschaltung entsprechenden Blutmenge zu multipliciren. Es erlaubt aber die Anordnung auch die Stromgeschwindigkeit graphisch darzustellen, und ihre Veränderungen hierdurch genau zu controlliren. Zu diesem Zwecke schaltet man in den Stromkreis, welcher den Elektromagneten versorgt, noch ein elektrisches Signal ein, dessen Feder die jedesmaligen Umschaltungen neben einer die Zeit markirenden Schreibvorrichtung auf den laufenden Papierstreifen eines Ludwig'schen Kymographion markirt. Da sich ferner an dem gleichen Kymographion die Blutdruck- und Pulscurve mittelst eines Manometers auftragen lässt, so ist Gelegenheit geboten, bei der künstlichen Durchblutung die Abhängigkeit der Stromgeschwindigkeit von dem Blutdruck und der Art der Pulsschwankungen in objectiver Weise darzustellen. Endlich aber scheint mir nicht ausgeschlossen, dass derartige Versuche über die Geschwindigkeit des Blutstromes auch am lebenden Thiere angestellt werden können, indem man den Apparat in den Blutstrom einer Arterie oder Vene einschaltet, nachdem vorher das Blut des Thieres durch Blutegelextract ungerinnbar gemacht worden ist. Da die Circulationswage keinerlei Widerstand dem Strome bietet, und da die Pulsschwankung und der Druck sich durch dieselbe fortzusetzen vermögen, so wird durch den Apparat an sich der Strom nicht wesentlich verändert werden und es können vielleicht gröbere Schwankungen in der Menge des durchfliessenden Blutes auf diese Weise nachgewiesen werden. Ich hoffe nach den verschiedenen Richtungen demnächst Versuche anstellen und ihre Resultate mittheilen zu können.

XXII.

Aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

117. Ueber die Darstellung und Zusammensetzung des salzsauren Hämins.

Von

Dr. M. Cloetta,
aus Zürich.

(Mit 2 Abbildungen.)

Ich hatte es unternommen, das Verhalten des Hämatins im Organismus zu untersuchen und benutzte zu diesem Zweck ein käufliches, durch Lösen in Alkalien und Umfällen gereinigtes Präparat. Schon gleich bei den ersten Versuchen, in denen ich eine schwach alkalische Lösung dieses Hämatins Thieren in das Blut injicirte, stellten sich in Bezug auf seine Giftigkeit so unerwartete Resultate heraus, dass ich dieselben auf eine Verunreinigung der Substanz zurückführen zu müssen glaubte. Da es bisher nicht gelungen war das Hämin umzukrystallisiren und es in dieser Weise zu reinigen, so musste ich mich entschliessen, es direct aus dem Blut in möglichst reiner Form darzustellen.

Bekanntlich hat Teichmann die Geschichte der Reindarstellung des Hämatins eröffnet, indem er im Jahre 1853 zuerst die krystallinische Form unter Anwendung von Eisessig und Kochsalz in mikroskopischen Mengen darstellte. Seit dieser Zeit hat eine Reihe von Forschern, die sich mit der Darstellung beschäftigt, verschiedene Verfahren angewandt und beschrieben. Wer sich dafür interessirt, findet in der Monographie von Preyer[1]) die diesbezügliche Literatur zusammengestellt. Uns kommt es hier hauptsächlich auf die Arbeiten von Hoppe-Seyler[2]), der zuerst, dem Vorgehen Teichmann's folgend, die Krystalle in grösserer Menge mittelst Eisessig und Kochsalz

1) Die Blutkrystalle. Jena 1871.
2) Med. chem. Untersuch. Berlin 1871—1876.

darstellte und analysirte, sowie diejenigen von Nencki und Sieber[1]) an, die das salzsaure Hämin mit Hülfe von Amylalkohol und Salzsäure auszogen und in schönen Krystallen erhielten. Um Missverständnissen zu begegnen, will ich gleich hier bemerken, dass ich nach dem Vorgange von Nencki und Sieber unter Hämin das ursprüngliche, aus dem Hämoglobin durch Säureeinwirkung entstehende, mit Säuren krystallisirbare Salze bildende Product verstehe, unter Hämatin dagegen die Substanz, welche man erhält, wenn man das Hämin in Alkalien löst und aus dieser Lösung durch Säuren wieder ausfällt, und welches mit Salzsäure keine krystallisirbare Verbindung mehr zu geben scheint.

Darstellungsmethode.

Zur Darstellung des salzsauren Hämins schlug ich nach mancherlei Vorversuchen ein Verfahren ein, welches darauf beruht, dass aus dem getrockneten Blutkörperchenbrei das Hämin erst mit schwefelsäurehaltigem Alkohol ausgezogen und dann aus dieser Lösung durch Salzsäure gefällt wird.

Auf Grund dieses Verfahrens bin ich dazu gelangt, das salzsaure Hämin umzukrystallisiren und es auf diese Weise völlig rein zu erhalten. Die Analysen des in dieser Weise dargestellten salzsauren Hämins führten zu dem unerwarteten Resultat, dass seine Zusammensetzung eine andere ist, als man auf Grund der bisherigen Untersuchungen angenommen hat, dass es namentlich nicht 4 sondern 3 Atome N auf 1 Atom Fe enthält. Die Ausführung der Darstellung nach diesem Verfahren gestaltet sich im Einzelnen folgendermaassen:

Frisches Rinderblut wird mit dem gleichen Volumen einer 2proc. Glaubersalzlösung versetzt, gut gemischt und sodann in der bekannten Weise centrifugirt. Das abgeschiedene Serum wird aus den Cylindern abgehebert und der Blutkörperchenrückstand mit der doppelten Menge derselben Salzlösung gemengt und nochmals bis zum klaren Absetzen der Blutkörperchen centrifugirt. Die Waschflüssigkeit, die beinahe farblos ist, wird wieder sorgfältig abgehebert, der Blutkörperchenbrei in ein Becherglas gegossen und mit ungefähr dem doppelten Volum 96proc. Alkohols versetzt. Man lässt dann das Gemisch eine Stunde stehen, wobei durch die festere Gerinnung noch mehr Wasser aus dem Blutgerinnsel ausgepresst wird, filtrirt dann den fast farblos ablaufenden Alkohol durch ein Tuch ab und presst durch Zusammenwinden noch den Rest heraus. Die Masse wird dann

1) Untersuchungen über den Blutfarbstoff. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. S. 4.

zwischen den Fingern fein zerrieben und in flachen Porzellanschalen bei Zimmertemperatur so lange getrocknet, bis sie die zum feineren Pulverisiren geeignete Consistenz besitzt. Das Pulver wird dann nochmals in Schalen ausgebreitet und bei ungefähr 30° getrocknet. Von diesem Blutpulver werden kleinere Portionen von 40—50 g in der Reibschale mit Aethylalkohol von 96 Proc. gut gemischt und dann einige Tropfen concentrischer Schwefelsäure zugesetzt, bis der rothe Brei eine bräunliche Farbe angenommen hat. Hierauf wird die Masse in einen Glaskolben gebracht und auf dem Wasserbade gelinde erwärmt. In kurzer Zeit setzt sich dann das Blutpulver ab, und der darüberstehende Alkohol erscheint tief dunkelroth oder schwarzroth gefärbt. Er wird abfiltrirt und das Ausziehen mit neuen Mengen Alkohol so lange wiederholt, bis die pulverförmige Masse einen hellbraunen oder grauen Farbenton angenommen hat. Hierbei muss man von Zeit zu Zeit wieder einige Tropfen Schwefelsäure zusetzen, da sonst das Hämin nicht genügend ausgezogen wird. In derselben Weise wird mit neuen Mengen des Blutpulvers verfahren. Bei zu starkem Erhitzen oder zu viel Säurezusatz kann das Hämin leicht zersetzt werden. Die vereinigten Auszüge werden dann in einem Glasballon 24—28 Stunden stehen gelassen, damit sich mitgelöste eiweissartige und andere Stoffe ausscheiden und absetzen konnten. Jedoch war die Menge derselben wegen der grossen Concentration des Alkohols immer so gering, dass sie nur eine kaum wahrnehmbare Schicht am Boden des Glases bildete. Dann wurde die Lösung filtrirt, fast bis zum Sieden erhitzt und einige Cubikcentimeter einer concentrirten, alkoholischen Lösung von Chlorwasserstoff zugesetzt und das Ganze sehr allmählich erkalten gelassen. Dabei krystallisirt das salzsaure Hämin in den weiter unten angegebenen Formen aus. Die Ausscheidung der Krystalle erfolgt zum grössten Theil am Boden des Gefässes, theilweise haften sie auch den Wänden an. Bei dieser Darstellung wird jede Verunreinigung mit fremdartigen Stoffen möglichst vermieden, erstens dadurch, dass durch das Trocknen der Blutkörperchen und die Anwendung des concentrirten Alkohols und der alkoholischen Salzsäure möglichst wenig Wasser zugegen sein kann, sodann durch die Anwendung der concentrirten Schwefelsäure zur Lösung des Hämins. Denn was an Verunreinigungen in der schwefelsauren Lösung noch vorhanden sein könnte, wird durch die Salzsäure hernach nicht mehr gefällt, und man erhält schon von vornherein ein sehr reines Product. Wie aus Obigem deutlich hervorgeht, habe ich mich bei der Darstellung von jeder Schematisirung fern gehalten, indem ich nicht stets bestimmte Mengen Blutpulvers mit derselben

Menge Alkohol, Schwefelsäure und Salzsäure versetzte, sondern jede Portion so zu sagen individualisirend behandelte. Ich glaube darauf ein besonderes Gewicht legen zu müssen, denn es ist leicht zu verstehen, dass bei stetiger Anwendung derselben Verhältnisse eventuelle Fehler, falls sie durch diese bedingt sind, auch stets wiederkehren werden. Mit dem Zusatz von Salzsäure muss man allerdings etwas vorsichtig sein, da bei grösserem Ueberschuss das Hämin leicht zersetzt wird und sich nicht mehr abscheidet.

Eigenschaften und Zusammensetzung des nicht umkrystallisirten salzsauren Hämins.

Das auf obige Weise gewonnene salzsaure Hämin stellt eine schwärzlich-violette, metallisch schillernde oder mehr bräunliche Masse, je nach der Dichte der Krystalle, dar. Unter dem Mikroskop bietet die Form der Krystalle eine grosse Mannigfaltigkeit dar; meist hat man es mit langen Nadeln zu thun, die oft büschelförmig gruppirt oder mit einander verwachsen sind. Dazwischen finden sich würfel- oder hexaederartige Formen, welche meist dunkler gefärbt und anscheinend dadurch entstanden sind, dass die Spitzen kreuzweise verwachsener Nadeln so verkürzt sind, dass im Wesentlichen nur die Verkreuzungsstelle übrig geblieben ist. Die beistehende Abbildung zeigt auch diese Formen. Dieser Verschiedenheit der Krystallbildung kommt weiters keine Bedeutung zu; man hat dieselbe sozusagen in der Hand, je nachdem man die Abkühlung etwas rascher oder langsamer erfolgen lässt. Von irgend welchen fremdartigen Beimengungen war bei der mikroskopischen Durchmusterung nichts wahrzunehmen. Die auf dem Filter gesammelten Krystalle wurden erst mit Alkohol und sodann mit Aether gewaschen, bis letzterer fast farblos durchging, wobei stets ein ziemlicher Verlust stattfindet, wie dies auch Nencki angiebt. Zuletzt wird noch mit Wasser bis zum Verschwinden der Schwefelsäure- und Chlorreaction gewaschen. Dann werden die Krystalle im Luftbade bei 80°, sodann im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, was meist in einigen Tagen erreicht ist. Das Krystallpulver mischt sich nun fast gar nicht mit Wasser und kann Tage lang schwimmend auf demselben sich

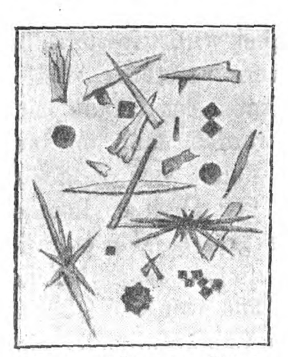


Fig. 1. Salzsaures Hämin, nicht umkrystallisirt. Leitz Oc. III. Obj. 7.

erhalten; es ist somit in kaltem und warmem Wasser unlöslich; in kaltem Alkohol löst es sich nur sehr langsam und unvollkommen, rasch dagegen in kochendem. Leicht löslich, und zwar vollständig ist es in wässrigen, alkalischen Lösungen beim Erwärmen. Die aus der Mutterlauge abgeschiedenen Krystalle lösen sich beim Erwärmen derselben wieder auf, um beim Abkühlen aufs Neue auszufallen. In concentrirten Säuren sind die Krystalle ebenfalls leicht löslich. Aus den alkalischen Lösungen wird durch alle Säuren Hämatin als amorphes, schwarz-braunes Pulver ausgefällt, das dann in der Kälte in verdünnten Alkalien leicht löslich ist.

Mit den auf die beschriebene Weise dargestellten und getrockneten Krystallen wurden nun folgende Analysen ausgeführt:

Eisenbestimmung.

Die Eisenbestimmung geschah in der Weise, dass eine abgewogene Menge Substanz in einer Platinschale mit Alkohol angefeuchtet und dann mit Wasser unter Zusatz von etwas kohlensaurem Natrium in der Wärme gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand getrocknet wurde. Das Verbrennen derselben geschah nur bis zur vollständigen Verkohlung; die Kohle wurde bis zur neutralen Reaction mit Wasser ausgewaschen und dann eingeäschert. Das Eisen wurde dann theils als Oxyd gewogen, theils mit Chamäleonlösung titrirt, oder erst gewogen und dann noch titrirt.

Präparat I. Salzsaures Hämin aus Rinderblut. 0,1355 g gaben 0,0189 Fe_2O_3 entsprechend 0,01323 Fe = 9,80 Proc. Fe; beim Titriren 9,65 Proc. Fe. Mittel aus beiden Bestimmungen 9,72 Proc. Fe.

Präparat II. 0,1035 g Substanz gaben beim Titriren 9,70 Proc. Fe.

Präparat III. 0,1037 g Substanz gaben 0,1407 Fe_2O_3 entsprechend 0,09850 Fe = 9,50 Proc. Fe; beim Titriren 9,67 Proc. Fe. Mittel aus beiden Bestimmungen 9,58 Proc. Fe.

C- und H-Bestimmung.

Präparat I. Salzsaures Hämin aus Rinderblut. 0,1375 g Substanz im offenen Rohr im Sauerstoffstrom mit Bleichromat und vorgelegter Kupferspirale verbrannt gaben 0,3185 CO_2 entsprechend 0,08685 C = 63,15 Proc. C und 0,0950 H_2O entsprechend 0,0105 H = 7,67 Proc. H.

Präparat II. 0,1712 g Substanz auf dieselbe Weise verbrannt gaben 0,3992 CO_2 entsprechend 0,1088 C = 63,55 Proc. C und 0,1050 H_2O entsprechend 0,0116 H = 6,77 Proc. H.

Stickstoffbestimmung.

Dieselbe wurde nach Kjeldahl ausgeführt:

Präparat II. 0,2834 g Substanz gaben 0,02421 NH_3 entsprechend 0,01983 N = 7,00 Proc. N.

Präparat II. 0,2136 g gaben 0,01811 NH_3 entsprechend 0,01492 N = 6,99 Proc. N.

Chlorbestimmung.

Die in einer Platinschale abgewogene Substanz wird in Wasser durch Zusatz von kohlensaurem Natrium unter Erwärmung gelöst, eingedampft, verkohlt, die Kohle mit heissem Wasser ausgewaschen, die Kohlenreste nochmals verbrannt und wieder mit heissem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaction ausgewaschen. Im Filtrat wird das Chlor mit salpetersaurem Silber gefällt, der Niederschlag im Porzellantiegel als Chlorsilber gewogen, und der Rest am Filter auf dem Platindraht verbrannt und als Silber gewogen.

Präparat II. 0,1911 g salzsaures Hämin gaben 0,09397 Cl = 4,92 Proc. Cl.

Es wurden also gefunden:

	I.	II.	II.	III.	Mittel
C	63,15	63,55	—	—	63,35
H	7,67	6,77	—	—	7,27
N	—	7.00	6,99	—	7,00
Fe	9,72	9,70	—	9,58	9,66
Cl	—	4,92	—	—	—

Diese Analysen ergeben auf 1 Atom Eisen 30½ Atome C und 3 Atome N, während Hoppe-Seyler 34 und Nencki und Sieber 32 Atome C und letztere wie Hoppe-Seyler 4 Atome N gefunden haben. Dieses Resultat rief bei mir Bedenken hinsichtlich der Reinheit der Substanz wach, zumal die Abweichungen der C- und H-Mengen in beiden Präparaten ziemlich erhebliche sind. Um eine Beimengung von Zersetzungsproducten konnte es sich nicht handeln, weil ich die Masse beim Ausziehen mit schwefelsäurehaltigem Alkohol nur gelinde erwärmt und dann die Lösung vor dem Zusatz von Salzsäure nicht stärker als bis nahezu zum Sieden des Alkohols erhitzt hatte, während z. B. Nencki und Sieber beim Extrahiren mit Amylalkohol und Salzsäure 7—10 Minuten lang bei 100° sieden. Dagegen konnte sich in dem Präparat Alkohol in fester Bindung finden, wie dies von Nencki für den Amylalkohol nachgewiesen ist. Allein der Alkohol bleibt mit solchen Substanzen niemals verbunden, wenn dieselben in wasserfeuchtem Zustande getrocknet werden. Der Sicherheit wegen brachte ich eine abgewogene Menge der Krystalle unter eine innen angefeuchtete Glasglocke, wo sie einige Stunden lang den Wasserdämpfen ausgesetzt blieben; dann wurde die Substanz wieder getrocknet und gewogen. Ein Alkoholgehalt hätte sich durch eine Gewichtsdifferenz kund thun müssen, was jedoch nicht der Fall war.

Zusammensetzung des umkrystallisirten salzsauren Hämins.

Das Umkrystallisiren des salzsauren Hämins gelingt sehr leicht in folgender Weise. Es werden die getrockneten Krystalle mit sie-

dendem Alkohol behandelt, in welchem sie sich langsam, aber fast vollständig lösen. Aus dem Filtrat scheiden sich beim Erkalten keine Krystalle ab. Setzt man demselben aber, während es noch heiss ist, einige Tropfen der alkoholischen Salzsäure zu, so bilden sich die Krystalle während des Erkaltens in derselben Weise, wie bei der ursprünglichen Darstellung aus dem Blutpulver. Bei mikroskopischer Prüfung zeigte sich aber nur eine einzige und zwar die würfelförmige Krystallform. Im Uebrigen verhalten sie sich ganz wie die Ursprünglichen. Sie wurden ebenfalls mit Alkohol, Aether und Wasser gewaschen und in derselben Weise getrocknet. Die mit diesem einmal umkrystallisirten salzsauren Hämin ausgeführten Analysen gaben folgende Werthe:

1. Präparat I. 0,1372 g gaben beim Titriren 0,013308 Fe = 9,70 Proc. Fe.

2. Präparat II. 0,1359 g gaben bei der Wägung 0,01882 Fe_2O_3 entsprechend 0,013174 Fe = 9,68 Proc. Fe; beim Titriren 0,013087 Fe = 9,63 Proc. Fe.

C- und H-Bestimmung.

Präparat I. 0,1788 g im offnen Rohr im Sauerstoffstrom mit Bleichromat verbrannt gaben 0,4135 CO_2 entsprechend 0,11276 C = 63,00 Proc. C und 0,1123 H_2O entsprechend 0,0122 H = 6,26 Proc. H.

Stickstoffbestimmung.

Präparat I. 0,2260 g gaben nach Kjeldahl 0,01925 NH_3 entsprechend 0,01586 N = 7,02 Proc. N.

Da diese Analysen ziemlich mit den Vorhergehenden übereinstimmen und auch wieder die niedrige N-Zahl zeigen, so ward der Verdacht rege, ob sich vielleicht der Stickstoff hier in einer Bindung vorfinde, die der Kjeldahl'schen Methode nicht zugänglich ist. Es wurde deshalb die N-Bestimmung noch nach Dumas ausgeführt.

Präparat II. 0,1600 g im offnen Rohr im CO_2-Strom mit Kupferoxyd verbrannt ergeben 11,12 ccm N, was bei einer Temperatur von 22° C. und 746,2 mm Druck 7,70 Proc. N entspricht.

Präparat II. 0,2445 g in derselben Weise verbrannt gaben 15,6 ccm N, was bei 22° C. und 746,0 mm Druck 7,10 Proc. N entspricht.

Dieses umkrystallisirte salzsaure Hämin habe ich in derselben Weise durch Lösen in siedendem Alkohol und Zusatz von alkoholischer Salzsäure zu dem noch heissen Filtrat nochmals umkrystallisirt. Bei langsamer Abkühlung scheiden sich verhältnissmässig grosse, wohlausgebildete Krystalle ab, die in der angegebenen Weise gewaschen und getrocknet werden.

Die Analysen dieses doppelt umkrystallisirten Präparates ergaben:

Präparat III. 0,1195 g gaben beim Titriren 0,01171 Fe = 9,80 Proc. Fe, 0,2408 g gaben in obiger Weise verbrannt 0,5583 CO_2 entsprechend 0,15224 C = 63,22 Proc. C und 0,1358 H_2O entsprechend 0,01509 H = 6,27 Proc. H.

0,1739 g gaben nach Kjeldahl 0,014749 NH_3 entsprechend 0,01215 N = 6,99 Proc. N.

Es enthielten demnach die heiss umkrystallisirten Präparate

	I.	II.	II.	III.	Mittel
C	63,00	—	—	63,22	63,11
H	6,26	—	—	6,27	6,26
N	7,02	(7,70)	7,10	6,99	7,04
Fe	9,70	6,65	—	9,80	9,72

Diese Präparate ergeben auf 1 Atom Fe 30½ Atome C und 2⁹⁄₁₀ Atome, also 3 Atome N, sowie 35 Atome H. Nimmt man 1 Atom Chlor im Molekül an, so wäre die abgerundete Formel:

$$C_{30}H_{34}N_3FeO_3HCl,$$

welche verlangt:

C 62,44
H 6,07
N 7,28
Fe 9,71

Auch diese Formel kann noch nicht ganz zutreffend sein, weil ½ Proc. C mehr gefunden wurde, als die Rechnung verlangt. Um vor jeder Zersetzung und Beimengung von Zersetzungsproducten sicher zu sein, nahm ich das Umkrystallisiren bei gewöhnlicher Temperatur in folgender Weise vor:

Das ursprüngliche Präparat wurde in heissem Alkohol gelöst und filtrirt. Die Lösung blieb hierauf 24 Stunden in der Kühle stehen, nach welcher Zeit sie wieder filtrirt wurde, wobei sich zeigte, dass sie vollkommen klar geblieben war. Nun wurde einfach etwas alkoholische Salzsäure zugesetzt, 24 Stunden stehen gelassen und dann der Niederschlag abfiltrirt. Der sehr lockere Niederschlag besteht aus ungemein kleinen Kryställchen, die unter dem Mikroskop ein ganz gleichförmiges Aussehen zeigten. Sie stellen feine schmale Nadeln dar.

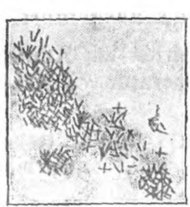


Fig. 2. Salzsaures Hämin, in der Kälte umkrystallisirt. Leitz Oc. III. Obj. 7.

Charakteristisch ist, dass bei allen in der Wärme ausgefällten Krystallen bei längerem Stehen der Mutterlauge sich stets an den Wänden in ganz dünnen Schichten wieder etwas Hämin ausscheidet, während nach dieser Art der Ausscheidung in der Kälte die Mutterlauge bei weiterem Stehen vollkommen klar blieb. Die so gewonnenen Krystalle werden

in bekannter Weise gewaschen und getrocknet und mit denselben in folgenden Analysen ausgeführt:

Eisenbestimmung.

Präparat I. 0,1204 g gaben 0,01690 Fe_2O_3 entsprechend 0,01183 Fe = 9,82 Proc. Fe; beim Titriren 0,01177 Fe = 9,78 Proc. im Mittel aus beiden Bestimmungen 9,80 Proc.

Präparat II. 0,3043 g gaben 0,04270 Fe_2O_3 entsprechend 0,0298 Fe = 9,80 Proc. Fe; beim Titriren 0,02986 Fe = 9,82 Proc. Fe im Mittel aus beiden Bestimmungen 9,81 Proc. Fe.

C- und H-Bestimmung.

Präparat I. 0,1748 g im offnen Rohr im Sauerstoffstrom verbrannt gaben 0,4055 CO_2 entsprechend 0,11057 C = 63,32 Proc. C und 0,1099 H_2O entsprechend 0,01111 H = 6,35 Proc. H.

Präparat II. 0,1710 g gaben 0,3956 CO_2 entsprechend 0,10788 C = 63,09 Proc. C und 0,0966 H_2O entsprechend 0,01073 H = 6,28 Proc. H.

Stickstoffbestimmung.

Präparat I. 0,2337 g gaben nach Kjeldahl 0,02065 NH_3 entsprechend 0,017013 N = 7,28 Proc. N.

Präparat III. 0,1753 g gaben nach Kjeldahl 0,01574 NH_3 entsprechend 0,01297 N = 7,40 Proc. N.

Chlorbestimmung.

Präparat I. 0,1043 g gaben nach der oben angeführten Methode 0,0150 Ag = 5,11 Proc. Cl. Zugleich wurde auch die Eisenbestimmung ausgeführt, wobei sich gaben 0,0147 Fe_2O_3 entsprechend 0,01029 Fe = 9,86 Proc. Fe; beim Titriren 0,01030 Fe = 9,88 Proc. Fe; im Mittel 9,87 Proc. Fe.

Präparat II. 0,2937 g gaben 0,0427 Ag entsprechend 4,79 Proc. Cl. und 0,0413 Fe_2O_3 entsprechend 0,02891 Fe = 9,85 Proc. Fe.

In der vom Chlorsilber abfiltrirten klaren Lösung konnte man sich zugleich durch Zusatz von Chlorbaryum von der Abwesenheit schwefelsaurer Salze überzeugen, sodass auch die Möglichkeit dieser Verunreinigung ausgeschlossen ist.

Die Zusammenstellung dieser Zahlen ergiebt:

	I.	I.	II.	II.	III.	Mittel
C	63,32	—	63,09	—	—	63,20
H	6,35	—	6,28	—	—	6,31
N	7,28	—	—	—	7,40	7,34
Fe	9,80	9,87	9,81	9,85	—	9,84
Cl	5,11	—	4,79	—	—	4,95

Diese Zahlen zeigen mit vollster Bestimmtheit, dass in der Verbindung, wie sich schon oben ergeben hatte, auf 1 Atom Fe in der That 30 Atome C, 35 Atome H und 3 Atome N, aber nur 0,8 Atome Cl enthalten sind. Die Zusammensetzung muss daher durch folgende Formel ausgedrückt werden:

$$C_{30}H_{34}N_3FeO_3, \; ^4/_5\, HCl = 4(C_{30}H_{34}N_3FeO_3, HCl) + C_{30}H_{34}N_3FeO_3.$$

	Verlangt	gefunden im Mittel kalt umkrystallisirt	heiss umkrystallisirt
C	63,24	63,20	63,11
H	6,11	6,31	6,18
N	7,37	7,34	7,04
Fe	9,87	9,84	9,71
Cl	4,98	4,95	—

Nach dieser Formel besteht demnach die Verbindung aus 4 Molecülen salzsauren Hämins und 1 Molecül freien Hämins. Nencki und Sieber fanden bei ihren Analysen meist nur etwas mehr als 0,9 Atome Chlor auf ein Atom Eisen. Man kann also von vornherein annehmen, dass beim Auswaschen des salzsauren Hämins mit Wasser ein Theil des Chlors durch Dissociation verloren geht, sodass sich eine gewisse Menge freien Hämins bildet.

Bei meinen Präparaten ist der Verlust an Chlor grösser, als bei denen von Nencki und Sieber, weil ich es mit ungemein kleinen Krystallen zu thun hatte, die der dissociirenden Einwirkung des Wasser eine grosse Oberfläche boten. Um mich von der Richtigkeit der Annahme, dass es sich um eine solche Dissociation handle, zu überzeugen, liess ich eine abgewogene Menge der Substanz in einem Becherglas mit Wasser einige Zeit auf dem Wasserbade stehen, wobei zur Herbeiführung der Befeuchtung einige Tropfen Aethers zugesetzt wurden, dann wurde das Wasser heiss abfiltrirt und das salzsaure Hämin solange mit heissem Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat keine deutliche Chlorreaction mehr gab. Das Resultat der Chlorbestimmung war: 0,3290 g. Substanz von Präparat II gaben nach dem Auswaschen 0,0071 Ag + 0,0512 Ag Cl entsprechend 0,0150 Cl = 4,56 Proc. Cl; im Waschwasser fanden sich 0,00082 Cl = 0,25 Proc.; zusammen wurden demnach gefunden 4,81 Proc. Cl. Die Substanz enthielt also nach dem Auswaschen nur noch 0,7 Atome Chlor.

Die oben angegebene, nach meinen Untersuchungen berechnete Formel $C_{30}H_{34}N_3FeO_3$ für das in seiner salzsauren Verbindung analysirte Hämin unterscheidet sich von den bisher für dasselbe angegebenen Formeln $C_{34}H_{35}N_4FeO_5 = C_{34}H_{31}N_4FeO_3 + 2\,H_2O$ (Hoppe-Seyler, 1871) und $C_{32}H_{30}N_4FeO_3$ (Nencki und Sieber, 1884; Küster, 1894), abgesehen von dem H durch eine geringere Anzahl von C-Atomen, namentlich aber dadurch, dass auf 1 Molecül Eisen nicht 4, sondern nur 3 Atome N gefunden wurden. Dies war von vorn herein sehr auffallend. Nach der Art der Darstellung meiner Krystalle im Vergleich zu den früheren, mit weit eingreifenderen Ver-

fahrungsweisen gewonnenen Präparaten erschien die Abspaltung einer stickstoffhaltigen Atomgruppe durch die von mir beschriebenen Operationen von vornherein ausgeschlossen. Daher durfte angenommen werden, dass mein Hämin nicht durch Zersetzung einen Verlust an C und N erlitten hatte. Es bleibt dementsprechend zunächst nur die Möglichkeit übrig, dass die nach anderen eingreifenderen Methoden dargestellten Präparate entweder durch Abspaltung von Eisen und einer stickstofffreien Atomgruppe oder durch Beimengung einer sehr stickstoffreichen Substanz einen grösseren Stickstoffgehalt erlangt haben. Eine Substanz konnte den Häminkrystallen nur in sehr geringer Menge beigemischt sein, und wenn sie dennoch den N in so hohem Grade zu erhöhen vermochte, so musste sie sehr stickstoffreich sein. Diese Ueberlegungen führten dazu, vor Allem an das Xanthin zu denken.

Ich untersuchte vorläufig ein von Merk in Darmstadt bezogenes, der Angabe nach mit Hülfe vom Amylalkohol und Salzsäure dargestelltes salzsaures Hämin. Von der Substanz wurden 2 g erst auf dem Filter mit stark salzsäurehaltigem Wasser gut ausgewaschen, darauf in ein Becherglas geschwemmt, mit salzsäurehaltigem Wasser gut umgerührt und mit Hülfe der Centrifuge die schwereren Krystalle von den leichteren aufgeschwemmten Antheilen abgeschlemmt. In den vereinigten Filtraten und Schlemmflüssigkeiten fand sich eine ansehnliche Menge von Xanthin, das durch Fällen mit Silber aus der vom Hämin abfiltrirten Flüssigkeit dargestellt, an seiner Reaction mit Salpetersäure erkannt werden konnte. Die in dieser Weise mit salzsäurehaltigem Wasser ausgewaschenen Häminkrystalle gaben bei der Bestimmung nach Kjeldahl 8,89 Proc. N, also 1,5 Proc. mehr, als in meinen Präparaten enthalten ist. Dieser hohe N-Gehalt wies darauf hin, dass es durch das blosse Auswaschen mit Salzsäure nicht gelungen war, das Xanthin vollständig zu entfernen. Die Krystalle wurden deshalb unter Erwärmen in kohlensaurem Natrium gelöst, und das Hämin aus der Lösung durch einen reichlichen Ueberschuss von Salzsäure ausgefällt. In dem Filtrat fanden sich in der That noch reichliche Mengen von Xanthin. Die ganze, nur aus 2 g des käuflichen Hämins gewonnene Xanthinmenge konnte auf mindestens 0,1 g geschätzt werden. Dagegen liess sich in einer sehr kleinen Menge von mir nach der Methode von Nencki und Sieber dargestellten salzsauren Hämins Xanthin mit Sicherheit nicht nachweisen. Weitere Untersuchungen müssen über die Ursache der Verschiedenheit meines Hämins von den bisher analysirten Präparaten Aufschluss geben. Dass das Xanthin in der That sehr fest am Hämin haftet, zeigt folgender Versuch. Ich löste 0,1028 g von meinem umkrystallisirten

salzsauren Hämin mit Hülfe von Natriumcarbonat und fügte zu der Lösung 0,008 g Xanthin hinzu, welches vorher mit NH_3 gelöst war. Darauf wurde diese xanthinhaltige Hämatinlösung mit Salzsäure bis zum Ausfallen des Hämatins versetzt, das letztere auf einem Filter gesammelt und bis zum Verschwinden der Chlorreaction ausgewaschen. Nach dem Trocknen ergab die nach Kjeldahl ausgeführte Bestimmung 9,17 Proc. N, also 1,8 Proc. mehr, als das Präparat vor dem Xanthinzusatz enthalten hatte, oder fast dieselbe Menge, die Nencki und Sieber in ihrem Hämatin gefunden haben.

Ich habe auch versucht das Hämatin darzustellen und zu analysiren, allein bisher ohne Erfolg. Das salzsaure Hämin löst sich beim Erwärmen sehr leicht in allen verdünnten Alkalien und zeigt dabei eine in dünner Schicht grünliche, in dickerer röthliche Farbe. Die alkalische Lösung filtrirt klar, ohne einen Rückstand auf dem Filter zu hinterlassen. Ich löste das salzsaure Hämin unter vorsichtigem Erwärmen in ganz verdünntem Natriumcarbonat, fällte das Hämatin vorsichtig mit Schwefelsäure aus und wusch es auf dem Filter erst mit kaltem, dann mit warmem und zuletzt mit heissem Wasser bis zum Verschwinden jeder Spur von Chlor- und Schwefelsäurereaction im Filtrat. Wenn das Hämatin das Hydrat des Hämins ist, so hätte mein Präparat, entsprechend der Formel $C_{30}H_{36}N_3FeO_4$, 10,03 Proc. Fe geben und chlorfrei sein müssen. Es fanden sich darin nach dem Trocknen nur 8,80 Proc. Fe. Ein in derselben Weise dargestelltes Hämatin wurde nach dem Auswaschen mit Wasser mit Alkohol behandelt. Der auf dem Filter zurückbleibende, in Alkohol schwerer lösliche Antheil wurde nach dem Trocknen in Gegenwart von wenig Natriumcarbonat verkohlt und gab 9,70 Proc. Fe. Dabei zeigte sich, dass die Substanz noch merkliche Mengen von Chlor enthielt. Die alkoholische Lösung wurde verdunstet und der getrocknete Rückstand enthielt nur 6,73 Proc. Fe. Das mit Wasser ausgewaschene Hämatin bestand also aus einem Gemenge einer eisenreicheren und einer eisenärmeren Substanz, oder vielleicht aus eisenhaltigem und eisenfreiem Hämatin. Dass bei dieser wenig eingreifenden Behandlung in der That eine Abspaltung von Eisen stattgefunden hatte, ergab sich daraus, dass bei der Darstellung des Hämatins in das wässrige Filtrat und in die Waschwässer Eisen übergegangen war. Auf die Analyse des Hämatins musste unter solchen Umständen verzichtet werden.

XXIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg i. E.

119. Ueber Vergiftungen durch Kartoffeln.

I. Ueber den Gehalt der Kartoffeln an Solanin und über die Bildung desselben während der Keimung.

Von

Gustav Meyer
aus Bramsche.

Nachdem Defosses[1]) im Jahre 1820 zuerst in den Beeren von Solanum nigrum und im Bittersüss das Solanin entdeckt und daraus isolirt hatte, gelang es Baup[2]), dasselbe auch in den Keimen der Kartoffeln nachzuweisen. Baup schreibt: „Les tubercules en renferment bien moins que les germes.“ Es erscheint jedoch sehr fraglich, ob Baup überhaupt aus den Kartoffelknollen selbst Solanin dargestellt hat. Diese Frage nun, ob auch in den Kartoffeln selbst das Solanin, dessen Giftigkeit bereits von Defosses erkannt war, enthalten sei, wurde längere Zeit hindurch in den wissenschaftlichen Schriften der damaligen Zeit lebhaft discutirt.

Einzelne Forscher wollten das Solanin aus den Kartoffeln dargestellt haben, andere leugneten jedoch entschieden jedes Vorkommen des Solanins in denselben und behaupteten, das Solanin sei nur in den Keimen enthalten. Schliesslich wurde jedoch nachgewiesen, dass auch in Kartoffeln Solanin enthalten ist, und es finden sich in der Literatur von dieser Zeit an vereinzelte Angaben der Grösse dieses Solaningehaltes.

Als erster suchte Wackenroder[3]) den Solaningehalt der Kartoffeln zu bestimmen. Derselbe zog die in Scheiben geschnittenen Kartoffeln mit schwefelsäurehaltigem Wasser aus und fällte die Lö-

1) Journal de Pharmacie. Tome VI. p. 374. Paris 1820. Tome VII. p. 414. Paris 1821.

2) Annales de chimie et de physique. Tome XXXI. Paris 1826. p. 108.

3) Archiv der Pharmacie. Bd. XXXIII. S. 60, 61. 1843.

sung mit Aetzkalk. Der an der Luft getrocknete Niederschlag wurde dann mit siedendem Alkohol ausgezogen, der Alkohol abfiltrirt und eingedunstet. Es hinterblieb entweder krystallinisches oder gelatinöses Solanin. Nach diesem Verfahren erhielt Wackenroder annähernd $^1/_{200000}$ der frischen Kartoffeln fast ganz reines Solanin. Aus einem Kilogramm Kartoffeln wurden demnach 0,005 g Solanin isolirt.

Baumann[1]) erhielt aus 2 kg kleiner Julikartoffeln, welche vom Publicum als ungesund bezeichnet wurden, nach der Wackenroder-schen Methode ungefähr 0,01 g Solanin, „welches aber mit Zucker verunreinigt war.“ Baumann wies weiter nach, dass beim Kochen der Kartoffeln Solanin in das Kochwasser übergeht.

Haaf[2]) wandte an Stelle der in Scheiben geschnittenen Kartoffeln zerstampfte Kartoffeln an und fand im Mai in 500 g roher, von den Keimen befreiter Kartoffeln 0,16 g, im Juli 0,21 g; in 500 g geschälter Kartoffeln im Mai 0,12 g, im Juli 0,16 g; in 500 g Kartoffelschalen im Mai 0,18 g und im Juli 0,24 g Solanin.

Wolff[3]) zerrieb die Kartoffeln auf einem Reibeisen, colirte den Brei und wusch wiederholt mit Wasser nach. Die vereinigten Flüssigkeiten wurden durch Absetzenlassen geklärt, decantirt, zum Kochen erhitzt, und von dem ausgeschiedenen Eiweiss abcolirt. Die so gewonnene Flüssigkeit wurde mit Bleizucker gefällt, filtrirt, das Filtrat durch Verdunsten concentrirt, mit Kalkhydrat digerirt, der Kalkabsatz nach dem Waschen und Trocknen mit Alkohol behandelt, und die geistige Flüssigkeit langsam verdunstet. Nach diesem Verfahren erhielt Wolff aus 28 Unzen einige Monate alter, jedoch noch nicht gekeimter Kartoffeln 2 Gran Solanin, d. h. 0,014 Proc.

In sehr kranken, schwarzen Kartoffeln, welche fast nichts Fleischiges mehr hatten, konnte Wackenroder nur eine sehr geringe Menge Solanin nachweisen. Dagegen isolirte derselbe aus 28 Unzen Kartoffelkeimen 9,2 Gran Solanin. Die Keime enthielten demnach 0,066 Proc. Solanin.

König[4]) giebt an, dass in Kartoffeln 0,032—0,068 Proc. Solanin nachgewiesen seien.

Kassner[5]) untersuchte eine Kartoffelschlempe, durch deren Ge-

1) Archiv der Pharmacie. Bd. XXXIV. S. 29. 1843.

2) Buchner's Repertorium für Pharmacie. Bd. XIII. S. 559. 1864.

3) Vierteljahrsschrift für praktische Pharmacie. Bd. II. München 1853.

4) Die menschlichen Nahrungs- und Genussmittel. Berlin, Julius Springer. 1880. S. 343.

5) Archiv der Pharmacie. Bd. XXIII. 1885. S. 241.

nuss Kühe erkrankt waren, auf ihren Gehalt an Solanin und es gelang ihm durch Ausschütteln mit Amylalkohol dieses Alkaloid zu isoliren und sicher zu identificiren. Kassner giebt an, dass auch Personen, welche auf demselben Felde gewachsene Kartoffeln genossen hätten, erkrankt seien.

Als interessant sei noch bemerkt, dass Greshof[1]) im chemisch-pharmakologischen Institute zu Buitenzörg in Niederländisch-Ostindien die dort gesammelten Blätter von Solanum auriculatum Act. untersuchte und in denselben 6 Proc. Solanin fand.

Zur besseren Uebersicht seien die Zahlen zusammengestellt:

	In 1 Kilo Kartoffeln
Wackenroder	0,005 g
Baumann	0,005 =
Haaf im Mai	0,320 =
Haaf im Juli	0,420 =
Wolff	0,140 =
König giebt an	0,32—0,68 g.

Die grosse Verschiedenheit dieser Zahlen liess es wünschenswerth erscheinen, den Solaningehalt der Kartoffeln nach der Ernte und während des Lagerns und Keimens einwandsfrei festzustellen, und daher wurden unter Leitung des Herrn Prof. Schmiedeberg die folgenden Untersuchungen ausgeführt.

Zuerst galt es, eine Methode der quantitativen Isolirung des Solanins aus rohen und gekochten Kartoffeln zu finden. Die Vorversuche wurden in der Weise angestellt, dass man dem Untersuchungsobjecte eine gewogene Menge Solanin zusetzte und dieses wieder zu gewinnen suchte.

Methoden der quantitativen Solaninbestimmung und Controllbestimmungen.

Dies gelang nach den folgenden Verfahren:

I. Die zu untersuchenden Kartoffeln werden auf einem Reibeisen möglichst zerkleinert und das Reibeisen mit der Spritzflasche abgespritzt. Durch Pressen in einem Colirtuche werden dann nach Möglichkeit die festen von den flüssigen Bestandtheilen getrennt. Die abgepresste Flüssigkeit lässt man absetzen, giesst von der Stärke ab, und decantirt diese noch einmal mit Wasser, welches mit der zuerst gewonnenen Flüssigkeit vereinigt und (eventuell nach Neutralisation mit Ammoniak) eingedampft wird.

Der Pressrückstand wird inzwischen wenigstens zweimal mit

1) Jahresbericht der Pharmacie. Jahrg. 26. S. 13. 1891.

heissem Alkohol versetzt und der Alkohol jedes Mal nach wenigstens einstündigem Stehen abgepresst. Die vereinigten alkoholischen Auszüge werden filtrirt und die zurückbleibende Stärke mit Alkohol gut ausgewaschen.

Der Rückstand der inzwischen nicht ganz bis zur Trockne eingedampften zuerst gewonnenen Flüssigkeit wird jetzt mit diesem alkoholischen Filtrat ausgezogen, abfiltrirt, und mit heissem Alkohol nachgewaschen.

Aus dem so gewonnenen alkoholischen Filtrat krystallisirt häufig bei längerem Stehen in grösserer Menge Asparagin aus, von welchem die überstehende Flüssigkeit dann einfach abgegossen wird.

Diese zuletzt unter Zusatz von etwas Wasser wiederum nicht ganz bis zur Trockne eingedampfte Flüssigkeit wird mit wenig schwefelsäurehaltigem Wasser aufgenommen, abfiltrirt und der Rückstand nachgewaschen. Die so gewonnene Flüssigkeit lässt nach Uebersättigen mit Ammoniak beim Erwärmen einen gelatinösen Niederschlag von Solanin fallen.

Derselbe wird auf einem Filter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen, in Alkohol gelöst, abfiltrirt und der Alkohol in einem gewogenen Glasschälchen verdunstet.

Es hinterbleibt je nach der Menge des vorhanden gewesenen Solanins entweder eine krystallinische oder hornartige Masse, welche nach dem Waschen mit Aether zur Wägung gebracht wird.

Zur Identificirung des Solanins wird am besten Selenschwefelsäure [1]), welche sich als bei Weitem schärfstes Reagens erwies, angewandt.

Sind die zu untersuchenden Kartoffeln sehr stark eingeschrumpft, so können sie nach dem Zerreiben ohne Weiteres mit heissem Alkohol behandelt werden.

II. Die gekochten Kartoffeln werden gut zerkleinert, durch ein Sieb gerieben, und mit destillirtem Wasser zu einem dünnflüssigen Brei angerührt. Diesem Brei wird eine zur Abscheidung der Stärke genügende Menge heiss gesättigter Aetzbarytlösung hinzugefügt. Man lässt unter öfterem Umrühren solange stehen, bis sich ein flockiger Niederschlag absetzt. Von diesem wird abfiltrirt, und derselbe mit wenig Wasser nachgewaschen. Filtrat und Waschwasser enthalten kein Solanin.

Der Niederschlag wird wiederholt sorgfältig mit heissem Alkohol extrahirt, die alkoholischen Auszüge vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wird mit schwefelsäurehaltigem Wasser ausgezogen, dann

1) Braut, Rostocker Dissertation 1876. Ueber einige neue Alkaloidreactionen.

abfiltrirt und nachgewaschen. Filtrat und Waschwasser vereinigt, lassen nach Uebersättigen mit Ammoniak beim Erwärmen gelatinöses Solanin fallen, welches wie bei der Methode I behandelt und zur Wägung gebracht wird.

Um die Genauigkeit der beiden Methoden zu controliren, wurden je drei Controllbestimmungen ausgeführt.

250 g geriebener Kartoffeln wurden mit 0,1 g Solanin gut gemischt und nach der Methode I behandelt. Das Gewicht des wieder isolirten Solanins betrug 0,111 g.

In derselben Weise wurden je 250 g geriebener Kartoffeln mit 0,05 und 0,02 g Solanin versetzt. Die wiederum isolirten Mengen Solanin wogen 0,0605 und 0,031 g.

Nach der Methode I wurde also nicht nur das zugesetzte, sondern auch noch das in den Kartoffeln enthaltene Solanin und zwar aus 250 g I. 0,011, II. 0,0105 und III. 0,011 g isolirt.

Die bei dem Extrahiren mit Alkohol zurückbleibenden Kartoffelreste wurden nach einander mit heissem Alkohol und mit schwefelsäurehaltigem Wasser behandelt, um ihnen noch etwa vorhandenes Solanin zu entziehen. Es zeigte sich jedoch, dass dieselben entweder ganz solaninfrei waren, oder doch nur noch ganz minimale, kaum nachweisbare Spuren von Solanin enthielten.

Bei den Controllbestimmungen nach der zweiten Methode wurde das Solanin dem durchgesiebten Kartoffelbrei hinzugemischt. Zuerst wurde der Brei von 500 g gekochter Kartoffeln mit 0,1 g Solanin vermischt. Das Gewicht des isolirten Solanins betrug 0,122 g. Weiter wurden dann dem Brei von je 250 g Kartoffeln 0,05 und 0,02 g Solanin zugesetzt. Das isolirte Solanin wog 0,061 und 0,0315 g. Abzüglich des zugesetzten Solanins wurden also aus 500 g 0,022 und aus 250 g I 0,011 und aus II 0,0115 g isolirt. Bei der Methode II muss das Auswaschen mit Alkohol ziemlich lange fortgesetzt werden, um alles Solanin zu extrahiren.

Zu den jetzt folgenden Bestimmungen nach beiden Verfahren wurden in den meisten Fällen 250 g Kartoffeln zur Untersuchung verwandt.

Alle ausgeführten Untersuchungen beziehen sich, wenn nichts anderes bemerkt ist, auf rohe Kartoffeln.

Untersuchung gesunder Kartoffeln in verschiedenen Zeitperioden vor der Keimung.

In 4 Kartoffelproben, welche aus verschiedenen Kasernen entnommen waren, wurde im November und December ein ziemlich

gleichmässiger Solaningehalt gefunden. Je 1 kg dieser Kartoffeln enthielt: I. 0,044 g, II. 0,045 g, III. 0,042 g und IV. 0,042 g Solanin. Dieselben Kartoffeln enthielten in geschältem Zustande: I. 0,024 g, II. 0,024 g, III. 0,020 g und IV. 0,024 g Solanin.

Zum Vergleich seien noch die auf den Kilogrammgehalt umgerechneten bei den Controllanalysen gefundenen Zahlen angeführt. Die nach der Methode I untersuchten Kartoffeln enthielten: I. 0,044 pro mille, II. 0,042 pro mille und III. 0,044 pro mille Solanin, während die nach der Methode II untersuchten Kartoffeln I. 0,044 pro mille, II. 0,042 pro mille und III. 0,046 pro mille Solanin enthielten.

In einem Kilogramm gewöhnlicher Speisekartoffeln wurde im Januar 0,043 g und im Februar 0,044 g Solanin gefunden.

Von Anfang Juli 1894 an wurden im hiesigen Garnison-Lazareth bereits ausschliesslich neue Kartoffeln gegessen und diese Ende Juni geernteten Kartoffeln enthielten 0,236 pro mille Solanin.

Die Kartoffeln waren noch nicht ganz ausgewachsen und von einer sehr dünnen Schale umgeben. Die Anfang August im hiesigen Garnison-Lazareth verbrauchten Kartoffeln waren schon mehr ausgewachsen, enthielten aber trotzdem noch 0,201 pro mille Solanin.

Im März in den Läden käufliche Malta-Kartoffeln enthielten 0,05 pro mille Solanin, also nur ganz wenig mehr wie normale deutsche Kartoffeln.

Untersuchung gekeimter Kartoffeln.

Ende Februar begannen auch in guten Kellern die Kartoffeln zu keimen und wurden daher von diesem Termin an regelmässig am ersten eines jeden Monats zwei hiesigen Kasernen entnommene Kartoffelproben in geschältem und ungeschältem Zustande untersucht.

Das Resultat war das folgende:

Gewöhnliche Speisekartoffeln aus guten Kellern	Gefundene Menge Solanin in 250 g Kartoffeln		Berechnete Menge Solanin in 1000 g Kartoffeln	
	Ungeschält in g	Geschält in g	Ungeschält in g	Geschält in g
März I	0,0225	0,010	0,090	0,040
April I	0,0195	0,011	0,078	0,044
Mai I	0,026	0,014	0,104	0,056
Juni I	0,026	0,015	0,104	0,060
Juli I	0,028	0,016	0,112	0,064
März II	0,020	0,011	0,080	0,440
April II	0,024	0,015	0,096	0,060
Mai II	0,025	0,015	0,100	0,060
Juni II	0,029	0,016	0,116	0,064
Juli II	0,029	0,0165	0,116	0,066

Von den ungeschälten Kartoffeln wurden vor der Untersuchung stets die Keime entfernt.

Die gefundenen Zahlen zeigen, dass nur eine geringe Steigerung des Solaningehaltes stattfindet, und dass geschälte Kartoffeln stets annähernd halb so viel Solanin enthalten wie ungeschälte.

Von Ende Februar bis Ende März keimten die Kartoffeln in fast allen Kellern ziemlich schnell. Von diesem Zeitpunkte an bis Ende Juli war an den Keimen in den guten Kellern der hiesigen Kasernen jedoch nur ein geringes Wachsthum zu bemerken. Die Keime erreichten kaum eine durchschnittliche Grösse von 5—7 cm. In einzelnen schlechten Privatkellern wurden dagegen Keime bis zu einer Länge von 1 1/2 m gefunden.

Im Juli enthielt ein Kilogramm von der Schale befreiter gekochter Kartoffeln 0,064 g, ein Kilogramm vor dem Kochen geschälter Kartoffeln dagegen 0,052 g Solanin. Künstlich zur Keimung gebrachte Kartoffeln mit ca. 6 mm langen Keimen enthielten im December 0,089 pro mille Solanin. Im Januar waren die Keime durchschnittlich ca. 2 cm lang geworden, und die Kartoffeln enthielten jetzt mitsammt den Keimen 0,136 pro mille und ohne Keime 0,094 pro mille Solanin.

Im März enthielten dieselben Kartoffeln, deren Keime jetzt 4 cm lang waren, mit den Keimen 0,212, ohne Keime 0,110 und geschält 0,05 pro mille Solanin.

Der Solaningehalt der Keime verhielt sich in vier verschiedenen Wachsthumstadien wie folgt:

Durchschnittlich	1 cm	lange	Keime	enthielten	5,03	pro	mille	Solanin
=	3 =	=	=	=	3,533	=	=	=
=	10 =	=	=	=	2,725	=	=	=
=	ca. 1 1/2 Meter	=	=	=	0,800	=	=	=

Der ursprünglich grosse Solaningehalt der Keime verringert sich demnach mit fortschreitendem Wachsthum sehr schnell.

10 g Kartoffelschalen, welche von gekochten Kartoffeln abgezogen und möglichst von allen anhängenden Substanzen befreit waren, enthielten 0,007 g Solanin d. i. 0,7 in einem Kilogramm. Es ist demnach das Solanin nicht allein besonders in den Schichten unter der Schale, sondern auch in nicht unbedeutender Menge in der Schale selbst enthalten.

Die Untersuchung wurde nun auf das Wasser, in welchem die Kartoffeln gekocht waren, ausgedehnt. Waren die Kartoffeln geschält, so liess sich in dem Kochwasser deutlich Solanin nachweisen, wurden die Kartoffeln dagegen mit der Schale gekocht, so ging überhaupt kein Solanin in das Kochwasser über.

Untersuchung kranker und gefaulter Kartoffeln.

Fortlaufend wurde auch besonderes Augenmerk auf etwaige nicht normale, veränderte Kartoffeln gerichtet. Harte, holzige Kartoffeln mit schwarzen Flecken und inneren Hohlräumen enthielten im December 0,048 pro mille Solanin.

Wenig eingeschrumpfte, weiche Kartoffeln ohne Keime enthielten im Januar 0,144 pro mille Solanin. Stärker eingeschrumpfte, weiche Kartoffeln enthielten nach Entfernung der wenigen Keime im März ebenfalls 0,144 pro mille Solanin.

Im December 1893 wurden 100 g Kartoffeln der 1892er Ernte zur Untersuchung gebracht und aus denselben 0,134 g wohl krystallisirtes Solanin isolirt. Die Kartoffeln waren stark eingeschrumpft und von einzelnen Stellen des Randes aus nach innen hin geschwärzt. Vor der Untersuchung wurden die anhängenden, eingetrockneten Keime entfernt. Der enorm hohe Solaningehalt von 1,34 pro mille konnte nicht durch den Keimungsprocess erklärt werden, und daher wurde zuerst der Wassergehalt der Kartoffeln bestimmt, um festzustellen, ob die Anreicherung der Kartoffeln mit Solanin vielleicht durch Wasserabgabe und die damit verbundene Substanzvermehrung bedingt sei. Die Kartoffeln enthielten 62,55 Proc. Wasser, während normale Kartoffeln 75,77 Proc. Wasser enthalten. Die starke Zunahme von Solanin kann demnach durchaus nicht durch diese verhältnissmässig geringe Substanzvermehrung bedingt sein.

Es drängt sich die Vermuthung auf, ob nicht etwa durch bacterielle Einwirkung Solaninbildung hervorgerufen worden sei. Die in der bacteriologischen Untersuchungsstation des Kaiserlichen Garnisonlazareths vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Kartoffeln an den schwarzen Stellen mit Pilzwucherungen durchsetzt waren. Von diesen Pilzwucherungen wurde auf gesunde Kartoffeln von 0,043 pro mille Solaningehalt übergeimpft. Nach ca. 8 wöchentlichem Stehen waren nur wenig Impfstiche angegangen, doch zeigten die von diesen ausgehenden Veränderungen ganz dasselbe Aussehen, wie die Wucherungen bei den abgeimpften Kartoffeln. Die chemische Untersuchung der geimpften Kartoffeln ergab, dass dieselben 0,0814 pro mille Solanin enthielten. Dies ist, da die Kartoffeln gar nicht gekeimt waren, immerhin eine merkwürdige, nicht unbedeutende Steigerung des Solaningehaltes. Leider konnte kein Impfmaterial mehr beschafft werden und daher mussten die Versuche in dieser Richtung eingestellt werden. Im Januar erhielt ich wiederum derartige schwarze Kartoffeln, die jedoch schon theilweise in Fäulniss übergegangen waren und von

welchen Abimpfungen nicht angingen. Trotz der theilweisen Fäulniss enthielten diese Kartoffeln doch noch 0,580 pro mille Solanin.

An den Kartoffeln befanden sich eingetrocknete Keime und an diesen wiederum eine Anzahl kleiner im Keller daran ausgewachsener Kartoffeln. Diese kleinen Kartoffeln enthielten 0,520 pro mille Solanin. Vollständig gefaulte Kartoffeln enthalten, wie die Untersuchung ergab, überhaupt gar kein Solanin mehr. Um die allmähliche Abnahme des Solaningehaltes zu constatiren, wurden mehrere Proben derselben Kartoffeln am 2. Juni der Fäulniss ausgesetzt, und zwar je 250 g in geriebenem Zustande.

Am 2. Juni enthielten die frisch geriebenen Kartoffeln in 250 g 0,028 g, am 4. Juni 0,021 g, am 6. Juni 0,0075 g Solanin, und am 8. Juni war alles Solanin verschwunden. Bei nicht zerkleinerten Kartoffeln geht die Fäulniss und daher auch die Abnahme des Solaningehaltes viel langsamer vorwärts.

Aus Kartoffeln, welche in einem feuchten Gefässe bei 30° C. der Fäulniss überlassen wurden, verschwand das Solanin erst vollständig nach 6wöchentlichem Stehen.

Untersuchung auf eine Muttersubstanz des Solanins.

Da es nicht sehr wahrscheinlich ist, dass das Solanin direct aus dem Pflanzeneiweiss gebildet wird, so sind auch in ausgedehntem Maasse Versuche angestellt worden, eine etwa vorhandene Muttersubstanz des Solanins zu isoliren, und ebenso wurde nach einem Ferment gesucht, durch dessen Einwirkung auf diese Muttersubstanz etwa Solaninbildung hervorgerufen werden könne. Diese Versuche sind jedoch negativ ausgefallen.

Vergleichsweise wurden auch Untersuchungen von Stipites Dulcamare ausgeführt. In braunen, holzigen, wahrscheinlich Jahre alten Stipites konnte nur eine ganz geringe Menge Solanin nachgewiesen werden. Frischere, ebenfalls getrocknete, aber noch grüne Stipites enthielten 0,99 pro mille Solanin.

v. Renteln[1]) hat eine Anzahl Thierversuche angestellt und giebt an, dass der grösste Theil des Solanins im Organismus in Solanidin und Zucker gespalten wird. Weiter schreibt Renteln, in die Fäces gehen beide Alkaloide nicht über, wohl seien sie aber im Harn, und zwar in besonders reichlicher Menge das Solanidin, nachzuweisen.

Um dieses Solanidin aus Harn zu isoliren, wurde einem Hunde 9 Tage lang per os so viel Solanin gegeben, wie er ohne Erbrechen

1) Dorpater Dissertation 1881.

vertragen konnte. Bei einer Gabe von 0,05 g erbrach der Hund sofort. Es wurde deshalb pro dosi stets nur 0,02 g Solanin gegeben, diese Dosis aber täglich 5mal mit der Magensonde eingeführt. Der Hund erhielt demnach täglich 0,1 g und in den 9 Tagen 0,9 g Solanin. An den letzten 2 Tagen bekam der Hund Durchfall, ohne dass jedoch im Uebrigen in seinem Wohlbefinden irgend welche Störung eintrat. Die Fäces und der Harn wurden während der 9 Tage und noch 2 Tage nachher gesammelt.

Der gesammten Harnmenge suchte man durch Ausschütteln mit Chloroform aus saurer und mit Amylalkohol aus alkalischer Lösung das etwa vorhandene Solanidin und Solanin zu entziehen. Es liessen sich jedoch nur ganz geringe, unwägbare Spuren isoliren.

Die Fäces wurden mit essigsaurem Wasser ausgezogen, abfiltrirt und das Filtrat mit Ammoniak gefällt. Von dem Niederschlag wurde wiederum abfiltrirt, derselbe mit heissem Alkohol ausgezogen und der Alkohol abfiltrirt und eingedunstet. Auch hier hinterblieben nur ganz minimale Spuren von Solanin und Solanidin.

Nach 14tägiger Pause wurde demselben Hunde wieder 10 Tage lang in derselben Weise täglich 0,1 g Solanin gegeben. Wiederum enthielten Harn und Koth nur ganz geringe Mengen Solanin, resp. Solanidin. In den letzten 3 Tagen der Solaninapplication hatte der Hund starken Durchfall. Die Fresslust war aber nicht vermindert, und es war auch kein anderes Symptom von Unwohlsein bemerkbar. Beide Versuche zeigen deutlich, dass das Solanin im Organismus weder als solches, noch als Solanidin ausgeschieden wird. Es gehen vielmehr in Harn und Koth nur ganz geringe Mengen unverändertes Solanin und Solanidin über.

Zusammenstellung sämmtlicher Solaninbestimmungen.

I. Nicht gekeimte Kartoffeln

Nummer	Beschaffenheit der untersuchten Kartoffeln und Kartoffeltheile	Zeit der Untersuchung	Gefundene Solaninmenge in 250 g Kartoffeln			Berechnete Solaninmenge in 1000 g Kartoffeln		
			Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält	Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält
1	Gute Speisekartoffeln aus dem hies. Garnisonlazareth							
	Ungekocht I	Nov.	—	0,0110	—	—	0,044	—
	II	=	—	0,0105	—	—	0,042	—
	III	=	—	0,0110	—	—	0,044	—
	Gekocht I	=	—	0,0110	—	—	0,044	—
	II	=	—	0,0105	—	—	0,042	—
	III	=	—	0,0115	—	—	0,046	—

Nummer	Beschaffenheit der untersuchten Kartoffeln und Kartoffeltheile	Zeit der Untersuchung	Gefundene Solaninmenge in 250 g Kartoffeln			Berechnete Solaninmenge in 1000 g Kartoffeln		
			Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält	Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält
2	4 Proben guter Kartoffeln aus verschiedenen hiesigen Kasernen I	Nov.	—	0,011	0,006	—	0,044	0,024
	II	Dec.	—	0,0112	0,006	—	0,045	0,024
	III	=	—	0,0105	0,005	—	0,042	0,020
	IV	=	—	0,0105	0,006	—	0,042	0,024
3	Gute Speisekartoffeln aus dem Lazareth	Januar	—	0,0107	—	—	0,043	—
		Febr.	—	0,011	—	—	0,044	—
4	Junge Kartoffeln aus dem Lazareth	Juli	—	0,059	—	—	0,236	—
		August	—	0,0502	—	—	0,201	—
5	Maltakartoffeln	März	—	0,0125	—	—	0,050	—

II. Gekeimte Kartoffeln.

Nummer	Beschaffenheit	Zeit	Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält	Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält
1	Gewöhnliche Speisekartoffeln aus der Kaserne	März	—	0,0225	0,01	—	0,090	0,040
		April	—	0,0195	0,011	—	0,078	0,044
		Mai	—	0,026	0,014	—	0,104	0,056
		Juni	—	0,026	0,015	—	0,104	0,060
		Juli	—	0,028	0,016	—	0,112	0,064
2	Andere gewöhnl. Speisekartoffeln aus der Kaserne	März	—	0,020	0,011	—	0,08	0,044
		April	—	0,024	0,015	—	0,096	0,060
		Mai	—	0,025	0,015	—	0,100	0,060
		Juni	—	0,029	0,016	—	0,116	0,064
		Juli	—	0,029	0,0165	—	0,116	0,066
3	Gekochte Kartoffeln							
	A. Nach dem Kochen geschält	Juli	—	—	0,016	—	—	0,064
	B. Vor = = =	=	—	—	0,013	—	—	0,052
	Künstlich zur Keimung gebrachte Kartoffeln							
	A. mit ca. 6 mm lang. Keimen	Dec.	0,0223	—	—	0,089	—	—
	B. = = 2 = = =	Januar	0,034	0,0235	—	0,136	0,094	—
	C. = = 4 = = =	März	0,053	0,028	0,0125	0,212	0,110	0,05
	Keime.					Gefundene Solaninmenge		Berechnete Solaninmenge in 1000 g
	circa 1 cm lang	Febr.	—	—	—	0,0755	in 15 g	5,03
	= 3 = =	März	—	—	—	0,053	in 15 g	3,533
	= 10 = =	April	—	—	—	0,109	in 40 g	2,725
	= $1^1/_2$ Meter lang	Juli	—	—	—	0,04	in 50 g	0,800

III. Untersuchung kranker und gefaulter Kartoffeln.

Nummer	Beschaffenheit der untersuchten Kartoffeln und Kartoffeltheile	Zeit der Untersuchung	Gefundene Solaninmenge in 250 g Kartoffeln			Berechnete Solaninmenge in 1000 g Kartoffeln		
			Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält	Ungeschält mit Keimen	Ungeschält	Geschält
1	Harte, holzige Kartoffeln mit schwarzen Flecken und inneren Hohlräumen	Dec.	—	0,012	—	—	0,048	—
2	Wenig eingeschrumpfte weiche Kartoffeln	Januar	—	0,036	—	—	0,144	—
3	Stärker eingeschrumpfte weiche Kartoffeln	März	—	0,036	—	—	0,144	—
4	Stark eingeschrumpfte, innen schwarze mit Pilzwucherungen durchsetzte Kartoffeln der 1892er Ernte . . .	Dec. 93	—	in 100 g 0,134	—	—	1,34	—
5	Dieselben Kartoffeln wie die vorhergehenden, aber etwas stärker eingeschrumpft und angefault	Januar	—	in 50 g 0,029	—	—	0,580	—
6	Mit Pilzwucherung durchsetzte, geimpfte Kartoffeln	Dec.	—	in 160 g 0,013	—	—	0,0814	—
7	Im Keller an den Keimen der Mutterkartoffeln ausgewachsene ganz kleine Kartöffelchen	Januar	—	in 25 g 0,013	—	—	0,520	—
8	Etwas gekeimte, am 2. Juni der Fäulniss ausgesetzte geriebene Kartoffeln	2. Juni	—	in 250 g 0,0280	—	—	0,112	—
		4. „	—	0,0210	—	—	0,084	—
		6. „	—	0,0075	—	—	0,030	—
		8. „	—	0,0000	—	—	—	—

2. Ueber die toxikologische Bedeutung des Solaningehaltes der Kartoffeln.

Von

O. Schmiedeberg.

Die Veranlassung zu den vorstehenden Untersuchungen des Herrn Meyer über den Solaningehalt der Kartoffeln gaben Massenerkrankungen unter den Mannschaften verschiedener Bataillone des 15. Armeecorps, die während der Jahre 1892 und 1893 in drei Garnisonen zur Beobachtung kamen und auf den Genuss schlechter Kartoffeln zurückgeführt wurden. Die mir darüber von Seiten des Generalarztes des 15. Armeecorps Herrn Dr. Heinzel zugegangene Mittheilung lautet folgendermaassen:

„Anfang August 1892 erkrankten bei einem zum 15. Armeecorps gehörigen Bataillon nach und nach 357 Mann an Stirnkopfschmerz, starken kolikartigen Magen- und Leibschmerzen, Erbrechen harter Kartoffelstücken, Durchfall, Abgeschlagenheit und leichter Benommenheit. In einzelnen Fällen waren fahles Gesicht, blaue Lippen, stark erweiterte Pupillen, einige Minuten andauernde Ohnmacht, Pulsbeschleunigung, später Pulsverlangsamung vorhanden. Bei den schwereren Fällen lässt sich eine Temperatursteigerung von 38,4° bis 39,5° nachweisen, nur in zwei Fällen trat ein bald vorübergehender Collaps ein.“

„Als Ursache wurden nach Prüfung aller Verhältnisse die in letzter Zeit genossenen neuen Kartoffeln angesehen. Unter diesen fanden sich Kartoffeln von weicher Beschaffenheit, welche von Sachverständigen als Spätkartoffeln — zur Zeit noch nicht geniessbar — angesehen wurden. Einzelne Erkrankte hatten von den am Tage zuvor verausgabten Kartoffeln wenige, zerdrückt oder nicht zerdrückt, gegessen, und andere 20—30 Kartoffeln; einzelne haben sogar die übrig gebliebenen am Abend gebraten genossen.“

„Nach 10 Tagen waren überhaupt alle Erkrankte genesen.“

„Zu gleicher Zeit erkrankten bei einem Bataillon in einer anderen Garnison des 15. Armeecorps 90 Mann unter den Erscheinungen von

Stirnkopfschmerz, heftigen Leibschmerzen, Durchfall, in vielen Fällen bei leicht bläulich verfärbten Lippen, Mattigkeit und Schwindelgefühl, in 24 Fällen unter Temperatursteigerung bis 38° und 39°. Eine Pulsbeschleunigung und eine Erweiterung der Pupillen wurden nicht beobachtet. Alle Erkrankten waren binnen 8 Tagen geheilt."

„In diesem Falle blieb es unentschieden, welche der verschiedenen Ursachen (Genuss junger Kartoffeln, minderwerthiger Mohrrüben, Obst) zusammen mit den aussergewöhnlichen Witterungsverhältnissen der damaligen Zeit, das plötzliche Auftreten von Massenerkrankungen bei dem betreffenden Truppentheile herbeigeführt haben."

„Die Kartoffeln waren etwas weich, ein wenig wässrig und im Inneren theilweise röthlich gestreift, aber im Allgemeinen reif." —

„Im Jahre 1893 erkrankten Mitte Juli in einer dritten Garnison bei einem Bataillon eines Infanterie-Regiments 125 Mann, und zur selben Zeit bei einer Compagnie eines anderen Bataillons desselben Regiments 43 Mann an Brechdurchfall."

„Die näheren Symptome bestanden hauptsächlich in grosser Hinfälligkeit, fahlem Aussehen, Erbrechen, Durchfall, auch ruhrartigen Stühlen, starken, krampfartigen Leibschmerzen und Rücken- und Gliederschmerzen, ohne Pupillenerweiterung."

„Die Erkrankungen, welche anfangs als schwere erschienen und neben Brechdurchfall namentlich nervöse Erscheinungen boten, endigten ohne Ausnahme rasch in Heilung."

„Das Bataillon und die genannte Compagnie lagen in einer Kaserne zusammen und hatten gemeinsame Menage und Cantine."

Da die vorstehend geschilderten Massenerkrankungen zeitlich und räumlich ganz isolirt blieben, so kann mit Sicherheit angenommen werden, dass es sich nicht um eine epidemische Krankheit, sondern um eine Vergiftung infolge Genusses verdorbener Nahrungsmittel gehandelt habe. Der Verdacht richtete sich von vornherein auf den Genuss von Kartoffeln, weil andere Nahrungsmittel als Ursache der Erkrankungen entweder direct ausgeschlossen werden konnten oder wenigstens ganz unwahrscheinlich erschienen.

Die Kartoffeln stammten in allen Fällen von der vorjährigen Ernte und hatten anscheinend keine ganz normale Beschaffenheit. Es entstand daher die Frage, ob vielleicht ein ungewöhnlich hoher Solaningehalt dieser alten Kartoffeln die Vergiftungen veranlasst habe. Indessen fehlte es zur Beantwortung dieser Frage an der nothwendigsten Grundlage, der genaueren Kenntniss des Solaningehaltes der Kartoffeln; namentlich liess sich nach den bisherigen Untersuchungen kein sicheres Urtheil darüber gewinnen, in welcher Weise der Solanin-

gehalt von der Zeit nach der Ernte und von der Beschaffenheit der Kartoffeln abhängig ist und welches Maximum derselbe überhaupt erreichen kann. Da aber die Frage nach der toxischen Bedeutung des Solanins in den Kartoffeln für die Verpflegung der Truppen von der grössten praktischen Bedeutung ist, so wurde von dem Sanitätsamt des 15. Armeecorps der einjährigfreiwillige Apotheker Herr Gustav Meyer abkommandirt, um unter meiner Leitung den Solaningehalt der Kartoffeln unter verschiedenen Bedingungen einer eingehenden Untersuchung zu unterwerfen. Die Resultate der letzteren sind in der vorstehenden, mit der grössten Sorgfalt ausgeführten Arbeit niedergelegt, und es fragt sich nun, ob es auf Grund dieser Resultate wahrscheinlich erscheint, dass die Kartoffeln durch einen unter gewissen Bedingungen gesteigerten Solaningehalt überhaupt Vergiftungen herbeizuführen im Stande sind.

In der Literatur finden sich nur sehr spärliche Angaben über Vergiftungen durch Kartoffeln. Es handelt sich dabei fast ausschliesslich um vereinzelte Fälle, in denen der Zusammenhang zwischen dem Genuss von Kartoffeln und der eingetretenen Vergiftung nicht immer sicher festgestellt ist. Muncke[1]) beschreibt einen Fall, in welchem eine Frau, die vorher 14 Tage lang viel neue Kartoffeln gegessen hatte, am 4. August 1843 eine grosse Menge davon zu sich nahm und darnach heftiges Würgen, Erbrechen und Durchfälle bekam, wodurch auf beiden Wegen Stücke von Kartoffeln entleert wurden. Es traten ferner Wadenkrämpfe, krampfhafte Zusammenziehung der Finger, Pupillenerweiterung, kalte Extremitäten, facies hippocratica (Collaps) ein. Der Puls hatte eine Frequenz von 100, war klein, leer, das Bewusstsein gestört, die Person war zeitweilig wie leblos. Allmähliche Genesung am 4. Tage. Die Kartoffeln sollen wegen der nasskalten Witterung des Sommers 1843 (in Walldürn) eine sehr schlechte Beschaffenheit gehabt haben.

Ob die Krankheit eine Vergiftung und zwar durch den Genuss unreifer Kartoffeln gewesen sei, glaubt Muncke unbedenklich bejahen zu dürfen, denn die beobachteten Symptome stimmten vollkommen mit denen überein, die auch von anderen beobachtet wurden. Er führt dabei Bemerkungen von Heim (1808) und namentlich Beobachtungen von Bourgeois an. Nach letzterem bekamen mehrere Personen, die Abends unreife, noch grün aussehende Kartoffeln gegessen hatten, in der Nacht Kopfschmerz, heftiges Leibweh, Erbrechen, Durch-

1) Ein Fall von Vergiftung durch den Genuss von unreifen Kartoffeln. Medicinische Annalen. Bd. XI. S. 298. 1845.

fälle, Benommenheit. Aehnliche Zufälle zeigten sich bei einer Compagnie Soldaten, welche unreife Kartoffeln von grünlichem Aussehen gegessen hatten.

Weitere Angaben über vereinzelte Fälle von Vergiftungen mit Kartoffeln haben keine besondere Bedeutung. Von besonderem Interesse ist aber eine von Cortial[1]) vortrefflich beschriebene Massenvergiftung, welche im Jahre 1888 unter den Mannschaften des 139. Infanterie-Regiments in Lyon beobachtet wurde. Der Gesundheitszustand der Mannschaften des genannten Regiments war seit 10 Monaten, seit ihrer Ankunft in Lyon, bis zum Vormittag des 11. Juli ein ausgezeichneter. Um 3 Uhr Nachmittags erkrankten im Fort St. Irénée 23 Mann des 2. Bataillons, 2. und 3. Compagnie. Um 12 Uhr Nachts waren von demselben Bataillon 40 Mann erkrankt; am 13. und 14. Juli erfolgten weitere Erkrankungen. Im Ganzen erkrankten beim 2. Bataillon 101 Mann, und zwar unter den folgenden Erscheinungen:

In allen Fällen waren vorhanden: Abgeschlagenheit, Kolikschmerzen, Durchfälle, Fieber und Kopfschmerz. In zweidrittel der Fälle: Empfindlichkeit des Abdomens, Uebelkeit, Congestion des Gesichts, Erweiterung der Pupillen, Frösteln im Anfang, reichliche Schweisse. In einem Drittel der Fälle: Ohrensausen, Sehstörungen, Lichtscheu, Erbrechen, Unruhe, Krämpfe, hartnäckige consecutive Durchfälle.

Die Erkrankung begann mit Kopfschmerz, darauf folgten die Abdominalerscheinungen. Die Körpertemperatur stieg auf 39⁰ und darüber. Auch Trockenheit der Zunge und des Rachens wurden beobachtet. Die Dauer der Krankheit betrug 4—5 Tage; in einzelnen Fällen zog sich die Reconvalescenz 6—8 Tage hin, mit anhaltender Diarrhoe.

Dass es sich in der That um eine Vergiftung durch Kartoffeln gehandelt haben muss, ergab sich aus folgenden Umständen:

Die Erkrankung beschränkte sich auf die Mannschaften, welche an den gewöhnlichen Mahlzeiten des 2. Bataillons Theil genommen hatten, während alle Leute verschont blieben, welche in der Cantine oder in der Stadt ihre Mahlzeit eingenommen hatten. Von den Musikern erkrankte nur einer, welcher nicht in der Cantine, sondern beim 2. Bataillon gespeist hatte. Aber auch die beiden Compagnien des

1) Accidents d'intoxication survenus au 139e d'infanterie à Lyon, les 11 et 12 Juillet 1888, et imputés à la consomation de pommes de terre de mauvaise qualité. Arch. de Méd. et de Pharmacie milit. t. IVme. p. 3. 1889.

1. Bataillons blieben völlig verschont. Sie bereiteten ihre Mahlzeiten in derselben Küche, wie die erkrankten Mannschaften des 2. Bataillons, und benutzten mit diesen das Wasser aus demselben Wasserleitungshahne, das Salz aus demselben Fasse, das Brot von dem gleichen Lieferanten und das Fett aus einer Tonne. Gewürz war am 11. Juli nicht benutzt worden. Das Fleisch stammte für das ganze Regiment von einem einzigen Rind.

Wäre also eines von den genannten Nahrungsmitteln oder Zuthaten die Ursache der Erkrankung gewesen, so hätten die Mannschaften des 1. Bataillons nicht verschont bleiben können.

Die Menage am 11. Juli bestand aus Rindssuppe mit Gemüse. Es konnte daher nur das letztere die Erkrankung verursacht haben, da auch das Küchengeräth dabei nicht in Frage kam. Als Gemüse waren Kohl und Kartoffeln verwendet worden. Der Kohl war für beide Bataillone der gleiche und stammte von demselben Gärtner. Es blieben also nur noch die Kartoffeln übrig. Von diesen waren alte, reichlich ausgekeimte und neue verwendet worden. Die Menge der alten war in den Kochkesseln, wie festgestellt wurde, eine geringe, auch waren sie täglich gebraucht worden. Die neuen Kartoffeln wurden zum ersten Male am 11. Juli und dann am 12. Juli benutzt. Unter ihnen fanden sich viele sehr kleine, und zwar waren das die Producte der Luftkeimung der alten Kartoffeln.

Beim 1. Bataillon waren die kleinsten Kartoffeln ausgesucht und vom Lieferanten durch andere ersetzt worden. Von dem Rest wurden die kleineren nochmals ausgesucht und nicht für den Consum verwendet. Diese Vorsichtsmaassregeln, die auf Anordnung des „Capitaine de distribution“ ausgeführt waren, wurden beim 2. Bataillon, bei welchem die Vergiftungen vorkamen, nicht beobachtet. Wahrscheinlich hatte der Lieferant dem 2. Bataillon eine Quantität der in dem Magazin der alten Kartoffeln durch Luftkeimung entstandenen kleinen Kartoffeln geliefert. Solanin wurde in diesen bei der Untersuchung in der Spitalapotheke nicht gefunden.

Nachdem der Consum der neuen Kartoffeln eingestellt war, traten neue Erkrankungsfälle nicht mehr auf. Ein Hund litt nach dreimaligem Fressen von diesen Kartoffeln während einer Woche an Durchfällen.

Nach allem, was in Vorstehendem mitgetheilt ist, darf man wohl mit Sicherheit das Vorkommen einer Kartoffelvergiftung annehmen. Die Symptome bestehen einerseits in einer Affection des Magens und Darmkanals und andererseits in Störungen des Centralnervensystems, die unabhängig von ersteren sind, sowie in Erscheinungen seitens der

Circulationsorgane und in einer Steigerung der Körpertemperatur. Regelmässig sind Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Uebelkeit, Erbrechen und mehr oder weniger heftiger Durchfall, ferner Kolikschmerzen oder wenigstens Empfindlichkeit des Abdomens, häufig leichte Benommenheit, Schwindel und Temperatursteigerung bis 39° und darüber. Die beobachtete Pulsbeschleunigung und vielleicht auch die Schweisse hängen wohl nur vom Fieber ab. Pupillenerweiterung wurde in Lyon in zweidrittel der Fälle, in Strassburg nur in einzelnen Fällen beobachtet. Nicht selten war das Gesicht congestionirt, die Lippen leicht bläulich gefärbt. In einem Drittel der Lyoner Fälle traten Ohrensausen, Lichtscheu und Krämpfe auf. Charakteristisch für diese Kartoffelvergiftung ist, dass unter den 673 zum Theil sehr schwer Erkrankten in Lyon und Strassburg kein einziger Todesfall vorkam.

Es fragt sich nun, ob diese Massenvergiftungen von einem ungewöhnlich hohen Solanin- — oder, was auf dasselbe herauskommt — Solanidingehalt der Kartoffeln abhängig gemacht werden können.

Was die Versuche mit Solanin an Thieren betrifft, so lässt sich aus denselben nicht mit Sicherheit schliessen, wie sich die Vergiftung an Menschen gestaltet. Kaninchen gehen nach der Application von 0,4—0,6 g in den Magen unter Dyspnoe, Pulsbeschleunigung und Convulsionen zu Grunde; Durchfälle sind nicht regelmässig vorhanden; der Harn ist eiweisshaltig (Clarus 1857, Perles 1889); reichliche Bronchialsecretion. An Hunden tritt im Allgemeinen so leicht Erbrechen ein, dass bei der Application des Giftes in den Magen der Oesophagus unterbunden werden muss. Nach 1 g Solanin stellte sich in einem solchen Falle an einem Hunde von 10,7 kg Körpergewicht profuse Diarrhoe ein ohne sonstige schwerere Erscheinungen. Das Thier wurde nach 60 Stunden getödtet, wobei sich im Magen und Dünndarm hämorrhagische Entzündung fand (Perles 1889). Gaben von 0,3—0,6 Solanin verursachten bloss heftiges Erbrechen (Fraas 1854).

Werthvoller für die Beurtheilung der Solaninvergiftung sind einige an Menschen angestellte Versuche. Clarus[1]) nahm um 8 Uhr Morgens 0,4 g (6½ Gran) essigsaures Solanin in Pillen. Am Vormittag keine Erscheinungen. Am Nachmittag Kopfschmerz, Kratzen im Halse, Puls 88, zugleich schwächer als normal, ziemlich starker Schweiss; am Abend wiederholtes starkes Erbrechen, beengtes Athmen, Puls 95—100, auffallend klein, weich und schwach, Mattigkeit, Pupille vielleicht etwas enger als gewöhnlich, keine Durchfälle. Im

---

1) Journ. f. Pharmakodynamik. Bd. I. 2. Thl. S. 247. 1857.

Harn Eiweiss. Am anderen Tage völlige Erholung. Fronmüller[1] beobachtete nach 0,06—0,37 g (1—6 Gran) an mehreren Personen nur leichtes Brennen im Schlunde, einmal nach 0,37 g Erbrechen und einmal Pupillenerweiterung. Nach 0,93 g Solanin (= 15 Gran) traten an einem gesunden, 20 Jahre alten Manne Kratzen im Schlunde, Uebelkeit, Abweichen, dann Schwindel und Schlaf ein; Pupille normal. Am Abend war der Mann wieder ganz gesund. Stärker waren die Wirkungen, welche v. Schroff[2]) an 4 Personen durch Gaben bis zu 0,2 g Solanin erzielte. Die von ihm überhaupt beobachteten Symptome waren: Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Betäubung, geringe tonische Krämpfe in den unteren Extremitäten, kleiner, schwacher, selbst fadenförmiger, frequenter Puls, Heiserkeit, Kratzen im Halse, Salivation, trockene Haut, normale Pupille, Brechreiz ohne Erbrechen, normale Stuhl- und Harnentleerungen. — Von solaninhaltigen Pflanzen kommen Solanum nigrum und Solanum dulcamara für die Beurtheilung der vorliegenden Frage nicht in Betracht, weil die Symptome der beobachteten Vergiftungen darauf hinweisen, dass die Pflanzen atropinartig wirkende Stoffe enthalten. In der That haben E. Schmidt und Schütte[3]) neuerdings in denselben zur Atropingruppe gehörende Basen, allerdings nur in kleiner Menge, nachgewiesen.

Von grösserem Interesse ist dagegen eine von Morris[4]) beobachtete Vergiftung durch die Samenknollen der Kartoffeln, die wohl sicher vom Solanin abhängig gemacht werden darf. Ein 14jähriges Mädchen ass am Sonntag Nachmittag von diesen Knollen und war am Montag unwohl. Am Dienstag wurde Morris gerufen, der die durch ein Brechmittel entleerten Knollen sah und folgenden Zustand vorfand: das Mädchen wurde im Bette hin und her geschüttelt, die Haut war mit einer kalten, klebrigen Feuchtigkeit bedeckt, livid gefärbt, Respiration beschleunigt, Puls ausserordentlich frequent und schwach, Zähne geschlossen, zwischen ihnen dringt ein schaumiger Schleim hervor. Die Kranke ist sprachlos, streckt aber auf Verlangen die Zunge hervor, und hat Durst; Pupillen nicht sehr erweitert, Gesichtsausdruck angstvoll, Unruhe; in den Lungen noch während des Lebens eine viscide Flüssigkeit. Tod am Mittwoch.

Vergleichen wir die Solaninvergiftungen mit den oben beschriebenen Massenvergiftungen, so ergiebt sich eine grosse Uebereinstimmung

1) Deutsche Klinik. Nr. 40. S. 381. 1865.
2) Lehrbuch der Pharmakologie. 4. Aufl. S. 623. 1873.
3) Archiv der Pharmacie. 1891. S. 631.
4) Case of poisoning by potatoes-berries. British Medic. Journ. p. 719. 1859.

stimmung zwischen den Symptomen beider. Hier wie dort treten bald die nervösen, bald die gastrointestinalen Erscheinungen in den Vordergrund.

Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, Uebelkeit und Erbrechen sind bei der Kartoffelvergiftung stets vorhanden. Kopfschmerz (Clarus, v. Schroff), Schläfrigkeit, Schwindel (v. Schroff, Fronmüller), Betäubung (v. Schroff, Morris) werden bei der Solaninvergiftung fast regelmässig angegeben; ebenso können Uebelkeit und Erbrechen oder wenigstens Brechreiz als nahezu constante Erscheinungen angesehen werden. Dagegen fehlen Durchfälle, die bei jenen Massenvergiftungen mit Kartoffeln niemals vermisst wurden, bei den Solaninvergiftungen entweder ganz, oder sie beschränken sich in dem Versuche von Fronmüller auf „Abweichen". Dass das Solanin heftige Durchfälle hervorzubringen vermag, ergiebt sich aus den Versuchen von Perles[1]), in denen Hunden das Solanin in den Magen gebracht und dann der Oesophagus unterbunden wurde. Es traten reichliche „Diarrhöen" ein, das eine Mal mit Blutbeimengung.

Das Solanin ist ein Gift, welches auch örtlich reizend wirkt. Bei der subcutanen Injection entsteht je nach der Concentration der Lösung mässige Entzündung bis eitrig nekrotische Zerstörung der nächstliegenden Gewebspartien. An den Schleimhäuten, den serösen Häuten und auf der blossgelegten Cutis erregt es Schmerz und Entzündung, im Verdauungskanal ruft es eine hämorrhagische, namentlich folliculäre Gastroenteritis hervor (Perles). Es handelt sich dabei offenbar um eine locale Wirkung des Solanins auf die Magen- und Darmschleimhaut, indem das Gift entweder direct mit der letzteren in Berührung kommt oder vom Blute aus auf derselben ausgeschieden wird. Von dieser Schleimhautentzündung hängen das Erbrechen und die Durchfälle ab. Ihr Zustandekommen wird aber auch von der Applicationsweise des Solanins mitbedingt. Bei subcutaner Application fehlen die Wirkungen auf den Dünndarm bei Kaninchen fast vollständig, es treten vielmehr die Erscheinungen seitens des Centralnervensystems in den Vordergrund. Der Grund für das Ausbleiben der Durchfälle ist in diesem Falle darin zu suchen, dass nach der subcutanen Application sicherlich nur sehr wenig Solanin auf die Darmschleimhaut gelangt. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den Versuchen mit reinem Solanin an Menschen. Die Substanz wird offenbar schon im Magen und dem oberen Theil des Darms resorbirt,

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 88. 1889.

gelangt gar nicht in die tieferen Theile, und die Durchfälle bleiben deshalb aus.

Ganz anders liegt die Sache, wenn statt des reinen Solanins solaninhaltige Kartoffeln genossen werden. In diesem Falle verhindert die gequollene Stärke als colloide Substanz die rasche Resorption des Giftes, und dieses wird tief hinunter in den Darm geführt und verursacht neben Erbrechen mehr oder weniger heftige Durchfälle. Das Fehlen der letzteren bei den Versuchen mit reinem Solanin spricht daher nicht gegen die Annahme, dass die Kartoffelvergiftung vom Solanin abhängig ist.

Was die übrigen Symptome betrifft, so ist die Temperatursteigerung als Folge der Erkrankung anzusehen. Pulsbeschleunigung kommt sowohl bei der Solaninvergiftung (Clarus, v. Schroff, Morris) als auch bei der Kartoffelvergiftung vor, und Pupillenerweiterung, die in Zweidrittel der Lyoner Fälle und nur in einzelnen Fällen der Strassburger Massenvergiftung vorhanden war, ist auch bei den Versuchen mit reinem Solanin beobachtet worden (Fronmüller). In einem Drittel der Lyoner Fälle traten Krämpfe auf. Diese zeigten sich auch in den Versuchen von Schroff mit verhältnissmässig kleinen Mengen von Solanin. Auch Schweisse kommen bei beiden Arten von Vergiftungen vor. Es ergiebt sich aus dem Vorstehenden, dass die Kartoffelvergiftungen in Bezug auf die Symptomatologie unbedenklich als Solaninvergiftung aufgefasst werden darf. Für die letztere ist es geradezu charakteristisch, dass bald die Nervensymptome, bald die Erscheinungen seitens des Magens und Darms vorwiegen, und dass in beiden Gruppen keineswegs immer alle Symptome vorhanden zu sein brauchen. Dies muss von der Applicationsweise und den Resorptionsverhältnissen des Solanins abhängig gemacht werden. Doch spielen dabei auch individuelle Verhältnisse eine Rolle. Dosen, die bei Kaninchen Tod, aber nicht nothwendig Diarrhoe bewirken, thun letzteres prompt bei 10 mal so grossen Hunden, und zwar ohne bedeutende Allgemeinerscheinungen (Perles).

Indessen kann die Kartoffelvergiftung nur dann mit der nöthigen Sicherheit vom Solanin abhängig gemacht werden, wenn der Nachweis geführt wird, dass der Solaningehalt der Kartoffeln unter besonderen Umständen eine derartige Steigerung erfahren kann, dass er für das Zustandekommen einer Vergiftung als ausreichend erachtet werden darf. Im entgegengesetzten Falle ist auch die Gleichartigkeit der Symptome nicht im Stande, die Identität der Kartoffelvergiftung mit der Solaninvergiftung zu erweisen. Zur Entscheidung dieser Frage wurden, wie erwähnt, die in der vorstehenden Abhandlung enthalte-

nen Untersuchungen über den Solaningehalt der Kartoffeln ausgeführt. Aus den Resultaten derselben geht hervor, dass die Menge des Solanins vom November, also wohl von der Ernte an, bis zum Februar ganz constant bleibt und 0,042—0,046 g pro 1 kg ungeschälter Kartoffeln beträgt. Im März und April steigt dieselbe auf 0,078—0,096 g, also auf das Doppelte. Im Mai, Juni und Juli haben wir es bereits mit einem Gehalt von 0,100 g im Minimum und 0,116 g im Maximum zu thun. Im August und September sind Solaninbestimmungen in alten Kartoffeln nicht ausgeführt worden, und es erscheint fraglich, ob die im Juli gefundene Menge von 0,112—0,116 g in den beiden nächsten Monaten eine weitere Steigerung erfährt. Man darf wohl annehmen, dass die Menge von 0,100—0,116 g nicht ausreichend ist, eine Vergiftung zu bewirken, selbst wenn von den Kartoffeln 1 kg und mehr auf einmal genossen wird. Aber es war denkbar, dass der tägliche Genuss von Kartoffeln mit diesem Solaningehalt schliesslich durch eine Summation der Wirkung zu einer Vergiftung führen könnte. Zur Prüfung dieser Möglichkeit hat Herr Dr. Diebella aus Budapest auf meine Veranlassung im pharmakologischen Institut zu Strassburg die folgenden Versuche angestellt.

1. Versuch. Kaninchen von 2,0 kg Körpergewicht.

11. Dec. 1893. 0,2 g Solanin in den Magen. Keine Vergiftungserscheinungen.

12.—22. Dec. 1893. 0,1 g Solanin täglich in den Magen. Keinerlei Störung des Wohlbefindens.

13. Dec. 1893 bis 2. Jan. 1894. 0,1 g Solanin täglich in den Magen. Verminderte Fresslust; einmal wässriger Durchfall.

3.—7. Jan. 1894. 0,15 g Solanin täglich in den Magen. Verminderte Fresslust und Durchfälle.

8.—16. Jan. 1894. 0,2 g Solanin täglich in den Magen. Häufige starke Durchfälle; in den letzten Tagen keine Nahrungsaufnahme. Tod am 16. Januar. Körpergewicht 1,5 kg.

Keine blutigen Durchfälle und keine Albuminurie während des Lebens. Im Magen in der Umgebung des Pylorus einige ältere, im Dünndarm zahlreiche ältere und frische Ekchymosen, Schleimhaut injicirt, aufgelockert, stellenweise in grossen Lappen von der Darmwand abgehoben. In anderen Organen keine makroskopischen Veränderungen.

2. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

11.—23. Dec. 1893. 0,020 g Solanin täglich in den Magen. Keinerlei Vergiftungssymptome.

24.—26. Dec. 0,020 g Solanin täglich in den Magen. Starke Durchfälle. Appetit gut.

27. Dec. 1893 bis 2. Jan. 1894. 0,02 g Solanin täglich in den Magen. Keine Erscheinungen.

3.—7. Jan. 1894. 0,05 g Solanin täglich in den Magen. Keine Erscheinungen.

8.—16. Jan. 1894. 0,10 g Solanin täglich in den Magen. Keine Erscheinungen.

17.—30. Jan. 1894. 0,15 g Solanin täglich in den Magen. Keine Erscheinungen.

Keine Abnahme des Körpergewichtses; im Harn in der letzten Zeit der Beobachtung, die am 30. Januar abgebrochen wurde, ein wenig Eiweiss.

3. Versuch. Hund von 7,6 kg Körpergewicht.

Das Thier erhielt 24 Tage lang täglich 0,01—0,07 g Solanin in den Magen. Gaben bis zu 0,04 g brachten keinerlei Erscheinungen hervor; solche von 0,05—0,07 g dagegen verursachten fast regelmässig Erbrechen, ohne anderweitige Erscheinungen. Keine Durchfälle, kein Eiweiss im Harn; die Fresslust während der ganzen Zeit sehr gut.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass etwas grössere Gaben von Solanin, wenn sie nicht durch Erbrechen entleert werden, bei täglicher Aufnahme in den Magen zwar eine Erkrankung der Magen- und Darmschleimhaut herbeizuführen im Stande sind, die Disposition für eine acute Vergiftung durch kleinere Gaben dagegen nicht zu steigern vermögen. Die Kartoffeln können demnach nur dann durch ihren Solaningehalt Vergiftung hervorrufen, wenn dieser unter besonderen Umständen eine ungewöhnliche Höhe erreicht. Dass dies möglich ist, geht aus den vorstehend mitgetheilten Untersuchungen des Herrn Meyer mit voller Sicherheit hervor. Meyer fand in den im Keller an den Keimen der Mutterkartoffeln ausgewachsenen kleinen Kartoffeln in 1 kg derselben nicht weniger als 0,580 g Solanin. Solche Kartoffeln waren es hauptsächlich, welche die Massenvergiftung in Lyon verursacht hatten. In alten, allerdings mit Pilzwucherungen durchsetzten Kartoffeln betrug nach den Untersuchungen von Meyer die Solaninmenge sogar 1,34 g pro Kilogramm. Es kann daher mit Sicherheit angenommen werden, dass unter besonderen, noch näher zu erforschenden Bedingungen der Solaningehalt der Kartoffeln einen Betrag erreichen kann, der wohl geeignet ist, beim Genuss grösserer Quantitäten dieses Nahrungsmittels acute Vergiftungen hervorzurufen. In der Massenvergiftung beim 15. Armeekorps hatten einzelne Erkrankte 20—30 Kartoffeln verzehrt und sogar die übrig gebliebenen am Abend gebraten genossen. Dass es sich bei den Vergiftungen in Lyon und in Strassburg um ein ähnliches Gift gehandelt haben könnte, wie bei den Fleisch-, Wurst-, Fisch-, Käse- und anderen, ähnlichen Vergiftungen, dagegen sprechen auf das entschiedenste die Symptome und vor allen Dingen der gutartige Ausgang dieser Massenvergiftungen.

Auf Grund der im Vorstehenden gewonnenen Thatsachen erscheint es dringend geboten, im Interesse der Verpflegung der Truppen die namentlich in schlechten, nasskalten Jahren geernteten und im Keller gelagerten Kartoffeln wenigstens vom Beginn des auf die Ernte folgenden Sommers an von Zeit zu Zeit nach dem von Herrn Meyer angewandten Verfahren auf ihren Solaningehalt zu untersuchen.

XXIV.

Aus dem k. Institut f. exper. Medicin in Petersburg.

Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben.

Von

M. Nencki und J. Zaleski.

(Mit 1 Abbildung.)

Bekanntlich beruht das bis jetzt fast ausschliesslich bei physiologisch-chemischen Untersuchungen benutzte Verfahren der Ammoniakbestimmung nach Schlössing auf dem Principe, dass eine wässrige, ammoniakhaltige Lösung an der Luft ihr Ammoniak nach einiger Zeit bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten lässt und dass in einem abgeschlossenen, Ammoniak enthaltenden Raume, verdünnte Schwefelsäure sämmtliches Ammoniak absorbirt. Die Brauchbarkeit dieser Methode, um im Harne Ammoniak zu bestimmen, ist von Neubauer[1]) erprobt worden; und thatsächlich giebt dieses Verfahren im eiweissfreien Harne befriedigende Resultate. Ein Uebelstand dieser Methode ist die lange Dauer, denn erst nach 4—5tägigem Stehen kann man annehmen, dass alles Ammoniak entwichen ist. Sie ist aber ganz unbrauchbar in Fällen, wo es sich um die Bestimmung von Ammoniak in thierischen Geweben, im Blute oder anderen eiweisshaltigen Flüssigkeiten handelt. In Fortsetzung der vor 4 Jahren gemeinschaftlich mit Pawlow, Hahn und Massen ausgeführten Untersuchung, haben wir uns vorgenommen den Carbaninsäure- resp. Ammoniakgehalt in den einzelnen Organen und den verschiedenen Blutgefässbezirken zu bestimmen. Die ersten Versuche, Ammoniak nach Schlössing im Blute zu bestimmen, haben uns von der Unbrauchbarkeit dieses Verfahrens überzeugt. Wie wir später zeigen werden, enthalten 100 g

---

1) Journ. f. prakt. Chem. Bd. LXIV. S. 177.

2) Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 161.

arteriellen Blutes 0,5—2 mg NH_3. Nach Schlössing'scher Methode, bei Anwendung von 20—40 ccm Blut und 10—20 ccm Kalkmilch erhielten wir in mehreren Versuchen, wobei die Proben 4—8 Tage gestanden sind, 13—38 mg NH_3 für 100 g Blut. Uebrigens haben sich schon früher Salkowski[1]) und Salomon[2]) überzeugt, „dass unter der Einwirkung der Kalkmilch uncontrolirbare Zersetzungen des Eiweisses erfolgen, die auch, wenn sie nichts mit der Fäulniss zu thun haben, jedenfalls die Ammoniakbestimmungen unbrauchbar machen." Gelegentlich der Untersuchungen über die physiologische Oxydation, die der eine von uns gemeinschaftlich mit N. Sieber[3]) ausgeführt hat, wurde constatirt, dass Eisweissstoffe, selbst in sehr verdünnter, alkalischer Lösung an der Luft Sauerstoff absorbiren und dabei in wechselnden Mengen Ammoniak entwickeln. Dies ist wohl der Grund, weshalb die Schlössing'sche Methode für eiweisshaltige Flüssigkeiten nicht anwendbar ist.

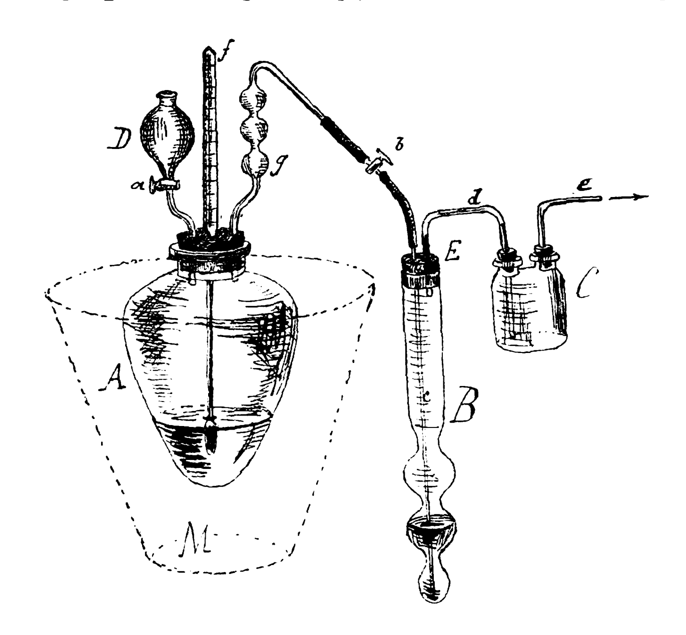
Mit Rücksicht hierauf hat Salkowski[4]) vorgeschlagen, aus dem Blute, resp. den Organauszügen sämmtliche Eiweissstoffe durch pulveriges Kochsalz und ein Gemisch von gesättigter Kochsalzlösung und Essigsäure auszufällen. Wie jedoch schon Salomon[5]) angiebt und wir es bestätigen können, gelingt es nicht jedesmal, nach diesem Verfahren Eiweiss vollkommen zu entfernen; andererseits, bei der ungemein langsamen Filtration konnte Salomon nur äusserst geringe Mengen Blut, resp. Organauszüge zur Ammoniakbestimmung verwenden und thatsächlich sind die von Salomon für das Blut erhaltenen Zahlen, wie weiter unten gezeigt werden soll, zu hoch ausgefallen.

In den Berichten der Deutschen chemischen Gesellschaft hat Wurster[6]) ein Verfahren vorgeschlagen, Ammoniak durch Destillation im Vacuum zu bestimmen und daselbst auch den von ihm benutzten Apparat abgebildet. Auf gleichem Principe fussend, haben wir einen einfacheren Apparat construirt und durch eine Reihe von Controlversuchen ermittelt, unter welchen Bedingungen damit der Ammoniakgehalt im Harne, in den thierischen Geweben und selbst in solchen Flüssigkeiten, die nur minimale Mengen Ammoniak enthalten, wie z. B. arterielles Blut oder die Lymphe bestimmt werden kann.

Der Apparat (siehe nebenstehende Figur) besteht aus einem stark-

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1880. Nr. 38.
2) Virchow's Archiv. Bd. XCVII. S. 150.
3) Journ. f. prakt. Chem. N. F. Bd. XXVI. S. 1f. 1882.
4) l. c. und Maly's Jahresber. 1880. S. 16.
5) Virchow's Archiv. Bd. LXXVII. S. 150.
6) Deutsche chem. Ges. 1889. S. 1903.

wandigen Glasrecipienten (*A*) von 1 1/2—2 Liter Inhalt. Die Form des Recipienten, unten spitz zulaufend, nach oben sich stark erweiternd, hat den Zweck, das Ueberlaufen beim Kochen des Inhalts zu verhüten. Das Gefäss (*A*) ist in dem metallenen Wasserbade (*M*) bis an den Hals mittelst eines passenden Ringes befestigt. In den Recipienten (*A*) werden 50—100 g klein zerhackten Gewebes resp. Blutes gebracht. Der weite Hals desselben ist mit einem dreifach durchbohrten Kautschukpfropfen geschlossen. Durch die eine Bohrung geht das Ende des Scheidetrichters (*D*), durch die zweite das Thermometer (*f*), dessen Kugel bis nahe auf den Boden des Gefässes reicht, durch die dritte das dreikugelige Ableitungsrohr (*g*), das mittelst dickwandigen Kaut-



schuckschlauches mit dem Hahne (*b*) verbunden ist. Das dreikugelige Gefäss (*B*) enthält eine genau abgemessene Menge von normal, resp. 1/10 Normalschwefelsäure und dient zum Auffangen des entweichenden Ammoniaks. Der Kautschukpfropfen (*E*) ist doppelt durchbohrt. Durch die eine Bohrung geht das Zuleitungsröhrchen (*c*), das mittelst dickwandigem Kautschukrohr mit dem Hahne (*b*) verbunden ist; durch die zweite Oeffnung geht das Rohr (*d*), dessen zweites Ende bis zum Boden der Woulf'schen Flasche (*C*) reicht. Die Flasche (*C*) ist noch mit einer zweiten Woulf'schen Flasche verbunden, welche letztere direct mit der Wasserstrahlpumpe verbunden wird. Die zweite Woulf'sche Flasche hat nur den Zweck, bei unvorhergesehenem Absperren

des Wassers das Zurücksteigen in die Flasche (*C*), resp. das Gefäss (*B*) zu verhüten.

Bei der Ausführung der Bestimmung verfährt man wie folgt: Nachdem in das Gefäss (*A*) das klein zerhackte Organ, Blut oder Lymphe (50—100 g), Harn (20—30 ccm) hineingebracht sind, werden in das Gefäss (*B*) bei Blut und den meisten Organen 10 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, bei Magenschleimhaut, Darmschleimhaut, Magen- und Darminhalt 20—30 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, bei Harn 10 ccm Normalschwefelsäure genau abpipettirt. Hierauf werden die Gefässe (*A*), resp. (*B*) und (*C*) mit den entsprechenden Korken verschlossen und durch Oeffnen der Wasserstrahlpumpe bei geschlossenen Hähnen (*a*) und (*b*) zunächst die Gefässe (*C*) und (*B*) evacuirt, sodann durch vorsichtiges Oeffnen des Hahnes (*b*) das Gefäss (*A*) ebenfalls luftleer gemacht. Das langsame Evacuiren ist namentlich dann zu beachten, wenn das Gewebe, wie z. B. Leber, Pankreas oder Blut schon als solche alkalisch reagiren. Wenn durch das Röhrchen (*c*) keine Gasblasen mehr entweichen, wird der Hahn (*b*) zugemacht; die Kugel (*D*) des Scheidetrichters mit Kalkmilch, resp. Kalkwasser gefüllt und durch vorsichtiges Oeffnen des Hahnes (*a*) 50—100 ccm der Kalkmilch in das Gefäss (*A*) hineingelassen. Bei einigermaassen vorsichtigem Oeffnen des Hahnes (*a*) ist der Eintritt der Luft in (*A*) leicht zu vermeiden.

Jetzt wird (*a*) geschlossen und der Hahn (*b*) langsam geöffnet, wobei zu beachten ist, dass die Gasblasen durch (*c*) nicht zu rasch entweichen. Ist der Hahn (*b*) ganz offen und kommen keine Gasblasen mehr, so beginnt man mit dem Erwärmen des Wasserbades (*M*), in welches (*A*) eingetaucht ist. Während aller dieser Manipulationen ist zu beachten, ob der Apparat luftdicht schliesst, und eventuell die losen Stellen mit warmer Mastica zu schliessen. Ungefähr im Verlaufe einer Stunde steigt die Temperatur von 18 auf 30°. Bei 30—32° geräth der Inhalt von (*A*) in lebhaftes Sieden unter starker Gasentwickelung. Dieses Sieden wird während 3 Stunden unterhalten, wobei man die Temperatur allmählich bis auf 35° steigen lässt. Damit ist die Austreibung des Ammoniaks beendet. Zunächst wird der Hahn der Wasserstrahlpumpe, dann der Hahn (*b*) geschlossen und durch Oeffnen von (*a*) Luft in (*A*) hineingelassen; schliesslich durch langsames Oeffnen von (*b*) das ganze System mit Luft gefüllt. Hierbei ist namentlich zu beachten, dass durch plötzliches Eindringen von Luft in (*B*) nicht zu viel Flüssigkeit in die Woulf'sche Flasche (*C*) herüber geschleudert wird. Jetzt wird der Kork (*E*) geöffnet, die Säure aus (*B*) und eventuell aus (*C*) in eine Schaale ausgegossen, die Gefässe, sowie die Zuleitungsröhrchen sorgfältig nachgespült und

die Säure mit $^1/_{40}$, resp. $^1/_4$ Normalnatronlauge unter Benutzung von Methylorange als Indicator zurücktitrirt.

Bei Beobachtung einiger Vorsicht ist die Operation sehr einfach, namentlich bei Bestimmungen im Harne und in den Geweben. Blut dagegen schäumt sehr stark und es bedarf eines fortdauernden Beobachtens, damit während des Erwärmens der Schaum nicht über die erste Kugel des Röhrchens (*g*) steigt. Infolge dessen muss die Temperatur des Blutes ganz allmählich bis auf 35° hinaufgetrieben werden und die Bestimmung dauert 5—6 Stunden.

Um nun zu sehen, wie gross die Fehlergrenzen bei sorgfältigem Ausführen der Bestimmung sind, wurden folgende Parallelversuche ausgeführt.

Nr. 1. In 100 g Hundemuskel gefunden:
a) 5,1 mg
b) 4,7 mg
im Mittel 4,9 mg mittlere Fehler = 4 Proc.

Nr. 2. In 100 g Hundemuskel gefunden:
a) 11,0 mg NH_3
b) 11,7 mg „
im Mittel 11,35 mg mittlere Fehler = 3 Proc.

Nr. 3. In 100 g arteriellem Hundeblut gefunden:
a) 2,8 mg NH_3
b) 2,6 mg „
im Mittel 2,7 mg mittlere Fehler = 4 Proc.

Nr. 4. In 100 g arteriellem Hundeblut gefunden:
a) 2,8 mg NH_3
b) 2,6 mg „
im Mittel 2,7 mg mittlere Fehler = 4 Proc.

Nr. 5. In 100 g arteriellem Hundeblut gefunden:
a) 1,4 mg NH_3
b) 1,4 mg „
im Mittel 1,4 mg mittere Fehler = 0.

Nr. 6. In 100 g Hundeblut, das schon mehrere Tage gestanden:
a) 6,0 mg NH_3
b) 6,9 mg „
im Mittel 6,45 mg mittlere Fehler = 7 Proc.

Nr. 7. In 100 g Hundeharn gefunden:
a) 140 mg NH_3
a) 148,8 mg „
im Mittel 144,4 mg mittlere Fehler = 3 Proc.

Demnach beträgt der mittlere Fehler in Durchschnitt 3,6 Proc., was mit Rücksicht auf die sehr geringe Menge Ammoniak, wie sie z. B. im Blute enthalten ist, als hinreichend genügend angesehen werden kann. — Diese Zahlen werden jedoch nur erhalten, wenn nicht weniger als 50—100 g des Blutes zur Bestimmung genommen werden.

Je geringer die angewendete Blutmenge, mit um so grösseren Coëfficienten werden begreiflicherweise alle die unvermeidlichen Fehler, die man beim Auswaschen der Gefässe, Zurücktitriren der Säure u. s. w. begeht, multiplicirt. So wurde gefunden in dem gleichen Blute und unter den gleichen Bedingungen

1. Bei Anwendung von 49 g Blut 1,0 mg NH_3 in 100 g Blut
2. = = = 107 g = 0,9 mg = = 100 g =
3. = = = 17 g = 2,2 mg = = 100 g =

Mehr als 100 g Blut haben wir meistens für unseren Apparat wegen des starken Schäumens nicht genommen.

Bei der Destillation im Vacuum entweicht das Ammoniak hauptsächlich während des Siedens der Flüssigkeit zwischen 31—34°. Wir haben dies auf die Weise ermittelt, dass in unserem Apparate der einfache Hahn (*b*) durch einen Dreiweghahn ersetzt wurde, wodurch zwei Säuregefässe (*B*) und zwei Woulf'sche Flaschen (*C*) zur Aufnahme des entweichenden Ammoniaks eingeschaltet werden konnten. Das aus (*A*) entweichende Ammoniak wurde in bestimmten Zeitintervallen durch Stellen des Dreiweghahnes entweder in den einen Säurerecipienten (*B*) resp. die Woulf'sche Flasche (*C*) oder in den zweiten (*B'*) resp. die Woulf'sche Flasche (*C'*) geleitet. Während der Zeit wurde die Säure aus dem ausgeschalteten Gefässe (*B*), resp. (*C*) zurücktitrirt und die Gefässe mit frischer Säure gefüllt.

In das Gefäss (*A*) wurden 0,6376 g Salmiak, entsprechend 0,2026 g NH_3 in wässeriger Lösung gegeben. Nachdem der Apparat in Gang gesetzt war, wurde Kalkmilch zugesetzt und das entweichende Ammoniak in einzelnen Portionen aufgefangen.

Nach Zusatz der Kalkmilch. Temp. 19°. NH_3 = 0,0—0,0 Proc.
Bis zu Temp. 26° NH_3 4,3 mg = 2,1 Proc.
Bei Temp. 31° (Flüssigkeit beginnt zu sieden) 49,1 mg oder 24,2 Proc.

Von nun ab wird die Temperatur bei 31—34° gelassen und jede halbe Stunde das entweichende Ammoniak bestimmt. Es wurden folgende Zahlen erhalten:

46,6 mg	23,0 Proc.
45,2 mg	22,3 =
27,4 mg	13,5 =
19,7 mg	9,7 =
9,5 mg	4,7 =

Im Ganzen wurden statt der zugesetzten 0,2026 g 0,2018 g NH_3 erhalten.

Aus wässriger Lösung entweicht also alles Ammoniak schon zwischen 31—34°. Aehnliche Resultate erhielten wir mit Ammoniak,

das zu Blut, Serum oder Harn zugesetzt wurde; der mittlere Fehler betrug jedoch etwa 5 Proc. In den Lösungsflüssigkeiten (Blut, Harn) wurde vorher das Ammoniak bestimmt und zu dem in Form von Salmiak zugesetzten, hinzugezählt. Folgende Zahlen haben wir erhalten.

1. Hundeblut + Salmiak. NH_3, berechnet 36,0 mg, gefunden 37,9 mg. Mittlerer Fehler + 5 Proc.
2. Pferdeserum + Salmiak. NH_3, berechnet 28,4 mg, gefunden 27,2 mg. Mittlerer Fehler — 4 Proc.
3. Salmiak + Hundeharn. NH_3, berechnet 97,9 mg, gefunden 92,3 mg. Mittlerer Fehler — 5,7 Proc.

Carbaminsaures Ammoniak dem Blute zugesetzt giebt im Vacuum mit Kalkmilch bis 35° destillirt allen Stickstoff als Ammoniak ab, entsprechend der Gleichung: $NH_2CO_2NH_4 = (NH_3)_2 + CO_2$.

Wegen der Flüchtigkeit des Salzes wurde die Probe in ein dünnwandiges Glasröhrchen eingeschmolzen, gewogen und in das im Gefäss (*A*) befindliche Blut, dessen Ammoniakgehalt vorher bestimmt wurde, hineingeworfen. Die aus Carbaminsäure + Blut berechnete Ammoniakmenge war = 29,0 mg. Gefunden wurde 27,6 mg; also mit einem Fehler von — 5 Proc.

Harnstoff zum Blute oder den Geweben zugesetzt, gab im Vacuum destillirt, wobei die Temperatur 35° erreichte, kein Ammoniak. So fanden wir z. B. in 100 g arteriellen Blutes 1,8 mg NH_3. Dasselbe Blut mit 0,5 g Harnstoff destillirt gab 1,5 mg NH_3. 100 g frischer Hundemuskel enthielten 12,4 mg NH_3. Zu 94, resp. 81 g derselben Muskel wurde je 1 g Harnstoff zugesetzt und darin das Ammoniak bestimmt; gefunden in der einen Portion 12,0 mg und in der anderen 11,4 mg. Im Mittel 11,7 mg für 100 g.

Als jedoch Muskel mit Harnstoff destillirt und die Temperatur bis auf 38° hinaufgetrieben wurde, fand eine erhebliche Zunahme von Ammoniak statt. So wurde gefunden in 100 g Hundemuskel 13,4 mg NH_3. Eine andere Portion der gleichen Muskel mit 1 g Harnstoff versetzt und bis auf 38° erhitzt, gaben 19,5 mg NH_3 in 100 g. Kreatin über 35° erhitzt ergab ebenfalls eine geringe Zersetzung, resp. Vermehrung des Ammoniaks. Arterielles Hundeblut enthielt 1,0 mg NH_3 in 100 g. Zu 48 ccm desselben Blutes wurden 0,2248 g Kreatin, frei von Krystallwasser zugesetzt und mit Kalkmilch destillirt, wobei die Temperatur auf 37° hinaufgetrieben wurde. Jetzt ergab die Bestimmung 3,9 mg NH_3 in 100 g Blut.

Auffallender Weise war eine solche Zersetzung des Harnstoffs bei der Destillation im Harne nicht zu bemerken. 25 ccm Hunde-

harn mit Kalkmilch bis 35° destillirt, gaben 33,7 mg NH_3. Zu andern 25 ccm des gleichen Harnes wurden 3 g Harnstoff zugesetzt und die Flüssigkeit mit Kalkmilch bis auf 38° erwärmt. Gefunden 31,8 mg NH_3.

Nicht allein die Temperatur über 35°, sondern auch ein andauerndes Erhitzen mit viel überschüssigem Kalke haben eine geringe Zersetzung des Blutes mit Bildung von NH_3 zur Folge. So ergab Blut nach halbstündigem Sieden bei 32,5° 1,6 mg NH_3 in 100 g.

Nach 2 stünd. Sieden bei 35° 3,6 mg pro 100 g
" 3 " " " 37,5° 4,6 mg pro 100 g
" 5 " " " 40° 5,7 mg pro 100 g.

Offenbar findet also hier eine theilweise Abspaltung von NH_3 aus den Bestandtheilen des Blutes statt. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn auf 50 g Blut 100 g concentrirte Kalkmilch angewendet werden.

Wird statt Kalkmilch frisch bereitetes, filtrirtes Kalkwasser angewendet, so findet selbst nach längerem Erhitzen bei 40° keine Neubildung von Ammoniak statt.

So ergaben 60 g Blut, mit 100 ccm filtrirten Kalkwassers destillirt, bis die Flüssigkeit 35° erreicht hatte, 1,8 mg NH_3 in 100 ccm. Dasselbe Blut und ceteris paribus wurde 2 Stunden lang bei 40° destillirt und ergab 1,7 mg in 100 g.

Die Menge des Kalkwassers war jedenfalls mehr als hinreichend, wie aus folgendem Versuche hervorgeht:

50 g arterielles Blut mit 100 ccm filtrirten Kalkwassers destillirt gaben 1,7 mg NH_3 in 100 g Blut. Dasselbe Blut ceteris paribus jedoch nur mit 40 ccm filtrirten Kalkwassers destillirt, gaben 1,6 mg NH_3 in 100 g.

Fassen wir nun die Resultate unserer Bestimmungen zusammen, so geht aus ihnen hervor, dass die Bestimmung des Ammoniaks im Harne, Blute und den Geweben durch Destillation mit Kalk im Vacuum mit hinreichender Genauigkeit ausgeführt werden kann, jedoch unter Beachtung folgender Regel:

1. Die Temperatur der siedenden Flüssigkeit darf nicht 35° übersteigen. Diese Temperatur ist hinreichend, um aus den thierischen Flüssigkeiten und Geweben alles Ammoniak zu verflüchtigen.

2. Für Blut empfiehlt es sich statt Kalkmilch, bei 10°—15° kalt bereitetes, filtrirtes Kalkwasser zu verwenden. Solches Kalkwasser enthält durchschnittlich in 100 ccm 130 mg CaO und sind für 50 ccm Blut 100 ccm des Kalkwassers vollkommen genügend. Für Harn und Gewebe ist Kalkmilch von spec. Gewicht 1,005—1,007 zu verwenden. Eine Kalkmilch vom spec. Gewicht 1,007 enthält in 100 ccm 0,75 g CaO.

3. Bei dem geringen Gehalte des Blutes und der meisten Ge-

webe an Ammoniak ist es zweckmässig davon nicht unter 50 g anzuwenden. Vom Harn genügen 20—30 ccm.

4. Zur Absorption von Ammoniak genügen für Blut und die meisten Gewebe 10 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, welche mit $^1/_{40}$ Normalnatronlauge zurücktitrirt werden. 1 ccm dieser Lauge entspricht 0,425 mg NH_3, sodass der beim Titriren begangene Fehler, je nach der Uebung des Experimentators etwa 0,1 mg betragen kann. Nur für ammoniakreiche Gewebe, wie Magen- und Darmschleimhaut, ist es nöthig, 20—30 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure anzuwenden. Für 25 ccm Hundeharn verwendet man in der Regel 10 ccm Normalschwefelsäure, welche mit $^1/_4$ Normalnatronlauge zurücktitrirt werden.

Eine selbstverständliche Bedingung ist, dass die thierischen Flüssigkeiten, resp. Organe in frischem Zustande verarbeitet werden. Dies gilt besonders von den leicht zersetzbaren Geweben, wie Magen- oder Darmschleimhaut, Leber, Pankreas u. s. w. Selbst das wenig zersetzbare Blut bei 0° aufbewahrt, verändert seinen Ammoniakgehalt nach mehreren Tagen erheblich. In einem Versuche erhielten wir aus 100 g frischem, defibrinirtem, arteriellem Blute 1,0 mg NH_3. Nach 24 Stunden 0,9 mg NH_3; nach 3 Tagen 2,2 mg; nach 6 Tagen 6,4 mg NH_3.

Vor mehreren Jahren hat Bohland[1]) die Schlössing'sche Methode in der Weise modificirt, dass auch er vor dem Kalkzusatz die Luft aus der Glocke entfernt und nach 48stündigem Stehen bei Zimmertemperatur die Säure zurücktitrirt. Für alkalisch reagirende thierische Flüssigkeiten und Gewebe ist dieses Verfahren nicht ohne weiteres anwendbar, da schon während des Evacuirens ein geringer Theil des Ammoniaks mit dem Luftstrome entweicht und von der Säure nicht zurückgehalten wird. So erhielten wir nach unserem Verfahren in 100 g Pfortaderblutes 5,2 mg NH_3. Nach dem Verfahren von Bohland im gleichen Blute nur 2,5 mg. In dem Lebervenenblute vom gleichen Hunde nach unserem Verfahren 1,9 mg in 100, nach dem Verfahren von Bohland 1,2 mg. Alkalische Flüssigkeiten müssten demnach bei Anwendung des Bohland'schen Verfahrens vor dem Evacuiren schwach sauer gemacht werden. Ein Uebelstand der Bohland'schen Methode ist der, dass infolge des Vacuums sich auf die Innenwand der Glocke noch mehr als wie bei dem ursprünglichen Schlössing'schen Verfahren Wasser niederschlägt. Im Harne hat unsere Methode sowohl mit der von Schlössing als mit der von Bohland befriedigende Uebereinstimmung gegeben. In 100 ccm

1) Pflüger's Archiv. Bd. XLIII. S. 32.

Hundeharn fanden wir nach Bohland 54 mg NH_3, nach unserem Verfahren 51 mg NH_3. In einem anderen Hundeharne für 100 ccm 29,6 mg NH_3 nach Schlössing und 30,0 mg nach unserem Verfahren.

Da wir in unseren später zu beschreibenden Versuchen Ammoniak gleichzeitig in verschiedenen Organen zu bestimmen hatten, so wurden mit einer Wasserstrahlpumpe 2 Destillationsgefässe verbunden in der Art, dass die 2 Woulf'schen Flaschen (*C*) in eine gemeinschaftliche Flasche mündeten, welche mit der Pumpe verbunden war. Mit drei Wasserstrahlpumpen konnten so bequem 8—10 Bestimmungen in einem Tage ausgeführt werden.

XXV.

Ueber das Vorkommen von Harnstoff im Muskel der Säugethiere.

Von

M. Nencki und A. Kowarski.

Die Angaben über das Vorkommen des Harnstoffes im Muskel der Säugethiere sind seit vielen Jahren wie die Nachrichten über die Seeschlange. Im Jahre 1878 bestimmte Picard[1]) die Menge Stickstoff, welche aus den Organextracten durch NaOBr entwickelt werden und berechnet aus dem gefundenen Stickstoff den Harnstoffgehalt. Danach findet er, dass Muskel den grössten Harnstoffgehalt hat. Die Angabe Demant's[2]), welcher Harnstoff als salpetersauren Harnstoff aus Pferdefleisch dargestellt haben wollte, sowie die andern positiven Angaben, hat sein Lehrer Hoppe-Seyler[3]) später dementirt. Im Jahre 1884 bestimmte Haycraft[4]) den Harnstoffgehalt im Muskel bei Ruhe und Arbeit, nachdem er sich überzeugte, dass Harnstoff im Muskel vorhanden ist; im Jahre 1889 finden Gréhaut und Quinquaud[5]) in 100 g Muskel 37,8 resp. 107,3 mg Harnstoff, wiederum aus dem entwickelten Stickstoff in dem Fleischauszuge berechnet.

Anlässlich der Untersuchung über die Harnstoffbildung bei den Säugethieren, wollten wir uns in dieser Frage Gewissheit verschaffen und haben in einem Versuche 2,5 Kilo frische Hundemuskel nach dem Verfahren von v. Schröder auf Harnstoff verarbeitet, ohne eine Spur Harnstoff isoliren zu können. In einem zweiten Versuche wurde der wässerige Auszug von einem Kilo Hundemuskel mit Posphorwolframsäure und Salzsäure vollkommen ausgefällt. Nach Entfernung der überschüssigen Phosphorwolframsäure mit pulverigem Kalk wurde das alkalische Filtrat auf ein Liter gebracht

1) Maly's Jahresbericht. Bd. VIII. S. 262.
2) Ebenda. Bd. X. S. 351.
3) Dessen Lehrbuch der physiologischen Chemie. S. 644.
4) Maly's Jahresbericht. 1884. S. 540.
5) Compt. rend. T. CVIII. p. 1092.

und davon in 2 Proben je 50 resp. 100 g der Lösung mit 10 g krystallisirter Phosphorsäure eingedampft, sodann 3 Stunden auf 240—270° erhitzt und durch Destillation mit Natronlauge das entstandene Ammoniak bestimmt. Wir erhielten für 100 ccm der Lösung 72,6 resp. 73 mg Ammoniak. Die restirenden 850 ccm der Lösung wurden mit oxalsaurem Ammoniak genau ausgefällt, von Kalkoxalat filtrirt, zur Trockne auf dem Wasserbade verdunstet und wiederholt mit absolutem Alkohol ausgezogen. Der alkoholische Auszug, zur Trockne verdunstet, wurde von Neuem mit absolutem Alkohol und etwas Aether in der Kälte aufgenommen, von ungelöstem Salmiak filtrirt und von neuem verdunstet. Aus dem syrupigen Rückstande, der die Kreatininreactionen gab, suchten wir nach dem von Lüdy[6)] ausgearbeiteten Verfahren, Harnstoff nachzuweisen. Das Verfahren beruht auf dem Principe, dass eine alkoholische Harnstofflösung mit alkoholischer Lösung von ortho-Nitrobenzaldehyd, auf dem Wasserbade verdunstet, in

$$\text{ortho-Nitrobenzylidendiureïd} = C_6H_4(NO_2)CH : \begin{matrix} NH.CO.NH_2 \\ NH.CO.NH_2 \end{matrix}$$

verwandelt wird. Das ortho-Nitrobenzylidendiureïd ist ein weisslicher, krystallinischer Körper, der bei 200° schmilzt, in Wasser und Alkohol sehr wenig löslich ist und durch Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren leicht in Harnstoff und ortho-Nitrobenzaldehyd zerfällt. Der letztere Körper, in alkoholischer Lösung, mit Phenylhydrazin versetzt, färbt sich sofort schön roth, indem er das in scharlachrothen, prismatischen Nadeln krystallisirende Hydrazon $= C_6H_4(NO_2)CH:N.NH.C_6H_5$ giebt. Zum Nachweis des Harnstoffs wird der alkoholische Auszug des syrupartigen Verdampfungsrückstandes, aus der eventuell Harnstoff enthaltenden Flüssigkeit mit einer alkoholischen Lösung von ortho-Nitrobenzaldehyd versetzt. Nitrobenzaldehyd muss in solcher Quantität vorhanden sein, dass aller Harnstoff, der muthmaasslich angenommen werden darf, in Reaction treten kann. Die alkoholische Lösung wird auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, hernach mit Alkohol übergossen, kurze Zeit erwärmt und der Alkohol abgegossen. Dies wird 2—3 mal wiederholt, d. h. so lange, bis alle in Alkohol löslichen Stoffe wieder entfernt sind und der Alkohol mit Phenylhydrazinlösung keine Farbenreaction mehr zeigt, also auch überschüssig zugesetztes Nitrobenzaldehyd verschwunden ist. War Harnstoff vorhanden, so hinterbleibt das Condensationsproduct — Nitrobenzylidendiureïd — als gelbweisser, pulveriger Körper, der sehr

1) Wiener Akademie-Berichte. Mathem.-naturw. Classe. Bd. XCVIII und Wiener Monatshefte f. Chemie. 1889.

intensiv an den Wänden der Porzellanschaale haftet und infolge dessen auch bei minimalen Mengen sehr leicht wahrgenommen werden kann. Nunmehr wird der Rückstand mit wenig verdünnter Lösung von salzsaurem Phenylhydrazin übergossen, mit circa 5 bis 10 Tropfen einer 10 procentigen Schwefelsäure versetzt und zum Sieden erhitzt. War der Rückstand wirklich Nitrobenzylidendiureïd, so wird sich die Flüssigkeit sogleich röthen, infolge Bildung des schon erwähnten, farbigen Körpers — des Phenylhydrazons des ortho-Nitrobenzaldehyds. Mittelst dieser Reaction können 5 mg Harnstoff noch gut nachgewiesen werden, ja sogar in einer Lösung die nur 1 mg Harnstoff enthielt, war dessen Anwesenheit noch zu constatiren.

Es gelang aber nicht auch mittelst dieser Reaction aus dem wässrigen Auszuge von 850 g Hundemuskel Harnstoff nachzuweisen. —

Man könnte immerhin noch einwenden, der Harnstoffgehalt sei so gering, dass bei der von uns verwendeten Muskelmenge der Nachweis nicht möglich sei. Wir haben daher 450 g Liebig'schen Fleischextractes in kaltem Wasser gelöst und mit 10 Proc. Phosphorwolframsäure, der $^1/_{10}$ ihres Volumens Salzsäure zugesetzt war, vollkommen ausgefällt. Es waren dazu über 2,5 Kilo krystallisirter Phosphorwolframsäure nöthig. Aus den Versuchen von Gumlich[1]) und Schöndorff[2]) wissen wir, dass Harnstoff in 1—3procentiger Lösung durch Phosphorwolframsäure auch dann nicht gefällt wird, wenn die Lösung Ammoniaksalze und andere stickstoffhaltige Bestandtheile des Harns enthält. — Der Phosphorwolframsäureniederschlag wurde abfiltrit, ausgewaschen, durch pulverigen Kalk alkalisch gemacht, filtrirt und aus dem Filtrate der Kalk durch oxalsaures Ammon ausgefällt. Das Filtrat vom Kalkoxalat wurde auf dem Wasserbade verdunstet und zur Trennung vom ausgeschiedenen Salmiak mit absolutem Alkohol extrahirt. Der alkoholische Auszug von neuem verdunstet und mit Alkoholäther behandelt, wobei noch etwas Salmiak ungelöst zurückblieb. Jetzt wurde der nach Verdunsten des Alkoholäthers hinterbliebene syrupige Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Zinkoxyd zum Sieden erhitzt, wobei ziemlich viel Ammoniak entwich, von dem noch gelösten Salmiak herrührend. Aus dem Filtrate von überschüssigem Zinkoxyd schieden sich nach dem Verdunsten etwa auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens, Krystalldrusen ab, welche dem Aussehen nach Kreatininchlorzink waren. Die Krystalle wurden abfiltrirt, mit etwas Wasser nachgewaschen und ergaben nach dem Trocknen folgende Zahlen: 0,4931 g der Substanz, in schwach

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XVII. S. 13.
2) Pflüger's Archiv. Bd. LIV. S. 426.

salzsaurem Wasser gelöst, und in der Siedhitze mit Soda im Ueberschuss gefällt gaben 0,1084 g ZnO = 17,64 Zn. Die Formel $(C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2$ verlangt 17,95 Proc. Zn.

Das Filtrat von dem ausgeschiedenen Kreatinchlorzink wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, vom Schwefelzink abfiltrirt, durch einen Luftstrom vom Schwefelwasserstoff befreit und mit Aether wiederholt extrahirt. In den Aether ging in reichlichen Mengen rechts-Milchsäure über, welche in das Zinksalz verwandelt, durch Krystallwasser- und Zinkbestimmung identificirt wurde. Die von Milchsäure befreite Lösung wurde mit Barytwasser alkalisch gemacht, das überschüssige Baryum durch Kohlensäure entfernt, filtrirt und auf dem Wasserbade verdunstet. Der syrupige Rückstand enthielt noch reichlich Kreatin und Kreatinin, die theilweise auskrystallisirten. Die Mutterlauge der Krystalle gab jedoch, sowohl mit Quecksilberchlorid als auch mit Pikrinsäure krystallinische Niederschläge der entsprechenden Kreatininverbindung. Nach möglichster Entfernung des Kreatin und Kreatinins extrahirten wir die syrupösen Rückstände mit Alkohol und Aether und suchten in den alkoholischen Auszügen Harnstoff nachzuweisen. Die Proben mit ortho-Nitrobenzaldehyd fielen negativ aus. Wurde der alkoholische Rückstand in Wasser gelöst und mit Quecksilbernitrat versetzt, so entstand ein geringer weisser Niederschlag, der sich im überschüssigen Quecksilbernitrat wieder löste und der sicher nicht die Harnstoffquecksilberverbindung sein konnte, da dieser Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt, dann nach Verjagen des Schwefelwasserstoffs durch die Luft, Behandeln mit Baryt und Kohlensäure, ein Filtrat gab, das mit einer Lösung von Diphenylamin in Schwefelsäure nicht die geringste Blaufärbung, d. h. Reaction auf Salpetersäure gab; während alle die Harnstoffverbindungen mit Quecksilbernitrat Salpetersäure in ihrem Molekül enthalten. Wir kommen daher zu dem Schluss, dass die Muskel der Säugethiere keine, mit unseren doch sehr empfindlichen Reagentien nachweisbare Harstoffmenge, enthalten.

Nach den Bestimmungen von Hofmeister[1]) wird Kreatin in verdünnter, mit Salzsäure versetzter Lösung durch Phosphorwolframsäure nicht gefällt. Kreatinin giebt mit Phosphorwolframsäure ein krystallinisches Salz schon in Verdünnungen von 1 : 12,000. Da wir wegen der grossen Masse des Niederschlages in den Filtraten sammt Waschwasser mehr als 15 Liter Flüssigkeit hatten, so war jedenfalls ein Theil des von uns gefundenen Kreatinins schon als solches im

1) Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. V. S. 73.

Fleichextract vorhanden. Ein anderer dürfte von dem gelösten Kreatin herrühren. Die syrupigen, von uns erhaltenen kreatininhaltigen Rückstände, enthalten sicher noch andere, stickstoffhaltige Körper, da die Menge dieses Syrups ganz erheblich ist. Die kürzlich publicirten Untersuchungen von M. Siegfried[1]) über Fleischsäure und die von F. Haiser[2]) über Inosinsäure bringen uns ganz neue Gesichtspunkte über den Stoffwechsel des Muskels und dürften fortgesetzte Untersuchungen der Extractivstoffe des Fleisches noch manche interessante Thatsache nach dieser Richtung hin bringen. Xanthinbasen, oder richtiger durch ammoniakalisches Silber fällbare Substanzen, enthält das Filtrat von Phosphorwolframsäureniederschlag nicht. Das nach Ausfällen mit Phosphorwolframsäure aus dem Filtrate durch Erhitzen mit Phosphorsäure auf 240—270^0 erhaltene Ammoniak, dürfte hauptsächlich vom Kreatin des Fleisches herstammen. Wenn wirklich Harnstoff im Muskel der Säugethiere vorhanden wäre, so sehen wir nicht ein, warum er nicht daraus darstellbar sein sollte; da er doch z. B. aus dem Muskel der Rochen und Haie nach gleichen Methoden leicht dargestellt werden kann. Ebenso haben wir schon aus 100 g Hundeblut, nach vorausgegangener Fällung mit Phosphorwolframsäure, Harnstoff als ortho-Nitrobenzylidendiureïd dargestellt. Der aus der alkoholischen Lösung erhaltene Körper schmolz bei 203^0 und gab nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure und Zusatz von Phenylhydrazin das Phenylhydrazon des ortho-Nitrobenzaldehyds in Form von rothen Krystallnadeln.

---

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1894. Physiol. Abth. S. 401.

2) Wiener Monatshefte für Chemie. Bd. XVI. S. 190. 1895.

XXVI.

Eine Bemerkung, die Ausscheidung dem Organismus fremder Stoffe in den Magen betreffend.

Von

M. Nencki.

Die unter obigem Titel von Dr. P. Bongers im XXXV. Bd. S. 415 dieses Archivs veröffentlichte Untersuchung veranlasst mich zu folgender Bemerkung.

Herr Dr. Bongers findet, dass, wenn einem Hunde subcutan oder mittelst Klysma gewisse Alkaloide, aromatische Substanzen oder Körper der Fettreihe beigebracht werden, diese nach einiger Zeit in den Magen hinein ausgeschieden werden. Hinsichtlich des Zustandekommens dieser Ausscheidung ist Bongers der Ansicht, dass die unter die Haut gespritzten, oder als Klysma verabreichten Stoffe „zunächst durch Resorption in den Blutkreislauf gelangen, durch dessen Vermittelung die Magenwände erreichen und nun durch die Magendrüsen, oder auf dem Wege der sogenannten Transsudation in das Mageninnere ausgeschieden werden.“ Mit Rücksicht auf eine Mittheilung von Grützner, welcher nachgewiesen hat, dass mit gleichen Theilen 0,6 proc. Kochsalzlösung angerührte, pulverförmige Substanzen (Kohlenpulver, Stärkekörner, Senfkörner, feingeschnittene Haare) bei Menschen und bei Thieren nach Einbringung in das Rectum durch antiperistaltische Bewegung des Darmes bis in den Magen gelangen, ist Bongers der Ansicht, dass es sich schwer feststellen lassen würde, ob ein derartiger Vorgang bei seinen Versuchen mitgewirkt habe und hält ihn übrigens für unwahrscheinlich. Dem gegenüber will ich bemerken, dass fremde Stoffe, die nicht einmal subcutan oder per Klysma, sondern direct in den Magen hineingebracht werden, doch nicht in den Magensaft übergehen.

Nach den Angaben von Leineweber, Blanchier und Bochefontaine, Kandidoff und Bongers geht Salicylsäure nach subcutaner Einspritzung in den Mageninhalt über. Mein ösophagotomirter Magenfistelhund erhielt durch die Magenfistel mit feinzerhacktem Fleisch 5 g salicylsaures Natrium. 18 Stunden später wurde der übrigens leere Magen mit lauwarmer, physiologischer Kochsalzlösung einmal ausgewaschen, worauf behufs Gewinnung des Magensaftes er die Scheinfütterung bekam, wobei, wie bekannt, die Fleischstücke wieder zum Halse herausfielen. Nur etwa die ersten 30 ccm des Saftes waren farblos und klar; dem später secernirten Safte war Galle beigemischt. Nach einer Stunde wurde die Scheinfütterung unterbrochen. Die ersten klaren 30 ccm, sowie der später secernirte, gallehaltige Saft, etwa 60 ccm, wurde jeder für sich mit Soda neutralisirt, auf dem Wasserbade verdunstet und mit Alkohol ertrahirt. Die Probe ohne Galle, nach Verdunsten des Alkohols, in einigen Cubikcentimetern Wasser gelöst, gab mit einigen Tropfen verdünnter Eisenchloridlösung versetzt, nur eine röthliche Färbung von Sulfocyansäure des Magensaftes herrührend; dagegen gab der gallehaltige Saft eine intensive Violettfärbung. Auch in den nächsten Tagen war dem secernirten Magensafte immer Galle beigemischt, vielleicht die Folge der verabreichten Salicylsäure.

Etwa 2 Wochen später, als der Hund sich vollkommen erholte, habe ich den Versuch gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Suck wiederholt. Um mehr Saft zu bekommen, liessen wir den Hund einen Tag vor der Scheinfütterung hungern. Um 7 Uhr Morgens erhielt der Hund wiederum eine Lösung von 5 g salicylsauren Natriums mit 600 ccm Milch in den Magen. $8^1/_2$ Stunde später wurde der Magen mit lauwarmem Salzwasser einmal ausgewaschen und die Scheinfütterung begonnen. Auch jetzt waren die ersten 60 ccm des von etwas Schleim filtrirten Magensaftes wasserklar und farblos. Dem später secernirten war Galle beigemischt. Der klare Saft enthielt keine Salicylsäure, der gallehaltige gab mit Eisenchlorid starke, violette Färbung. Nach den Versuchen des Herrn Suck[1]) ist Salicylsäure innerlich verabreicht, oder nach subcutaner Injection im Blute und den meisten Organen leicht nachzuweisen. In beiden Fällen zur Zeit, wo der Saft des Hundes gesammelt wurde, enthielt sein Harn reichlich Salicylsäure.

Hätten wir den Magensaft nicht rein gesammelt und den reinen

1) Die Versuche des Herrn Suck sind in einer, der medicinischen Facultät in Dorpat, als Doctordissertation vorgelegten Arbeit ausführlich mitgetheilt.

von dem gallehaltigen getrennt, so hätten wir in dem ausgespülten Mageninhalt — ein Verfahren, das von allen Experimentatoren angewendet wurde — sicher Salicylsäure gefunden. Nur dann ist der Uebergang eines fremden Stoffes in den Magensaft als nachgewiesen zu betrachten, wenn wirklich reiner Magensaft, ohne jede andere Beimischung untersucht wurde.

XXVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Die nervenlähmende Wirkung des Phenylhydroxylamins.

Von

C. Binz.

Die Frage, ob irgend ein chemischer Körper, der auf Thiere lähmend wirkt, das durch Verändern des Blutes thut oder aber durch unmittelbare Wirkung auf die Nervencentren, hat wissenschaftliches und praktisches Interesse. Ich erinnere nur daran, dass sie seiner Zeit für den Aether und das Chloroform eifrig besprochen und in letzterem Sinne entschieden wurde.

Dass die Nitrite den Blutfarbstoff stark und rasch verändern, hat A. Gamgee[1]) 1868 dargethan, und dass das Hydroxylamin dasselbe vollbringt, haben Raimondi und Bertoni[2]) 1882 gezeigt. Ich hielt es auf Grund theoretischer Schlüsse für wahrscheinlich, dass das in seiner Base gleichgültige Natriumnitrit ($NaNO_2$) in vorsichtigen Gaben beigebracht eine echte Narkose zu bewirken im Stande sei, ohne dass am Blute sich makroskopisch, mikroskopisch und spectroskopisch die geringste Veränderung erkennen lasse. Eine Reihe von Versuchen am lebenden Thiere bestätigte meine Voraussetzung.[3])

Hydroxylamin ($NH_2.OH$) verändert den Blutfarbstoff so rasch, dass sich der Beweis für seine unmittelbare Nervenwirkung auf diesem Wege allein nicht führen liess, obschon die Narkose ganz wie beim Natriumnitrit eintrat. Allein es ergab sich doch, dass kein ursächlicher Zusammenhang bestand zwischen dem Entstehen des Methämoglobins und der centralen Lähmung. Die starke Bräunung, die dem Methämoglobin eigen ist, trat allerdings zuerst auf, aber sie war regelmässig noch da, nachdem die letzte Spur der Narkose geschwunden war, die Thiere munter umherliefen und wie gewöhnt frassen.

1) Transactions Royal Soc. Edinburgh 7. Mai 1868. S. 589.

2) Annali univers. di med. 1882. Bd. CCLIX. p. 97.

3) C. Binz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1880. Bd. XIII. S. 133. — Archiv f. pathol. Anatomie. 1888. Bd. CXIII. S. 1. — Ebenda. 1889. Bd. CXVIII. S. 121.

Wiederholt entnahm ich ihnen ein oder zwei Tage nach dem Anfang des Versuches Blut, fand dieses stark braun, mit dem bekannten Streifen im Roth des Spectrums, aber im Allgemeinbefinden war nichts Krankes mehr zu gewahren. Daraus und in Anbetracht dessen, was ich beim Natriumnitrit gesehen und was Andere sonstwo beobachtet hatten [1]), musste ich schliessen, dass das Entstehen und Vorhandensein der Narkose auch beim Hydroxylamin von dem Methämoglobin nicht abhängig sei.

Die Richtigkeit dieses Schlusses erwies ich durch weitere Versuche, als L. Lewin, dem nebenbei bemerkt meine Untersuchungen nirgends in den Weg getreten waren, ausführliche Einsprache gegen sie erhob. Er sagte, wahrscheinlich bestehe gar keine directe Einwirkung des Hydroxylamins und der Nitrite auf die Organe, zumal auf das Gehirn, sondern alles hänge ab von der Blutveränderung, welche durch jene Substanzen oder die daraus entstehende salpetrige Säure geschaffen werde. Infolge des Entstehens grosser Mengen von Methämoglobin und Hämatin werde das Gehirn nur unvollkommen ernährt, und daraus gehe alles hervor, was ich beschrieben habe und was er im wesentlichen ebenso gefunden hat. Es liege keine Veranlassung vor, einen directen Angriff auf das Gehirn anzunehmen, weil die gesammten Erscheinungen der Vergiftung, die das Hydroxylamin oder die Nitrite erzeugten, sich ungezwungen bei rothblütigen Thieren durch die Veränderungen des Blutes und bei weissblütigen Thieren sowie Pflanzen durch tiefe, im Moment der Abspaltung hervorgerufene Störungen in dem Chemismus der betreffenden, für ein Fortleben nothwendigen Ernährungssäfte erklären lassen.

---

1) v. Mering, Das chlorsaure Kali. Berlin 1885. S. 125. – J. Cahn, Beiträge zur Wirkung der chlorsauren Salze. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1887. Bd. XXIV. S. 180. — Aus dieser Arbeit sei hier wörtlich mitgetheilt:

„Aeusserst auffällig war es, dass namentlich bei dem letzten Versuche, der einen jungen, sehr kräftigen Hund betraf, das in sehr reichlicher Menge beobachtete Methämoglobin zur Zeit des Todes völlig verschwunden war."

„Da es weder im Harn noch in den Organen zu finden war, könnte es sich entweder in Hämoglobin zurückverwandelt haben, oder es ist im Organismus vielleicht zu irgend einem Chromogen weiter verarbeitet worden."

„Jedenfalls ist damit bewiesen, dass ganz ansehnliche Mengen Methämoglobin circuliren und verarbeitet werden können, ohne dass dem Organismus, abgesehen von der eventuell auftretenden Meliturie, ein Schaden daraus erwachsen muss."

Selbst derjenige Körper, der sich am meisten als reines „Blutgift" zu geben schien und überall nur als solches aufgefasst wurde, das Kohlenoxyd, lähmt die Nervencentren unabhängig von der Hemmung der Sauerstoffaufnahme in den rothen Blutkörperchen. Vgl. J. Geppert, Kohlenoxydvergiftung und Erstickung, Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 19. S. 418.

Diese Behauptungen durch Controlversuche zu erhärten, hat L. Lewin[1]) nie unternommen. Meine Experimente mit Natriumnitrit, woraus sich das klare Gegentheil davon bereits ergeben hatte, überging er trotz seiner sonstigen Ausführlichkeit mit Stillschweigen.

Ich veranlasste eine neue experimentelle Widerlegung der Lewinschen Opposition, indem ich einen meiner Schüler in der Herstellung der Cohnheim'schen „Salzfrösche" unterwies und ihn an diesen blutleeren Thieren das Natriumnitrit und das Hydroxylamin auf das Entstehen der Narkose prüfen liess. Die 12 damit angestellten Versuche zeigten deutlich, dass die Nervencentren der blutfreien Frösche auf beide Stoffe genau so reagirten wie die der bluthaltigen, dass also die gleichmässig bei beiden auftretende Narkose mit einer Veränderung des Blutes nichts zu thun hat.[2])

Gelegentlich eines in Charlottenburg vorgekommenen Falles von Vergiftung durch Phenylhydroxylamin ($C_6H_5.NH.OH$) hat L. Lewin die Frage, ob Blut- oder Nervengift, von neuem erörtert. Dieses Derivat des Hydroxylamins bewirkte beim Menschen tiefe Bewusstlosigkeit, Sehnenhüpfen, Masseterenkrämpfe und Nystagmus, röchelnde Athmung und kaum fühlbaren Puls. Im Blute viel Methämoglobin und „Andeutungen" von Hämatin. In den an jenen Fall angeschlossenen Versuchen fiel eine Taube auf 0,02 nach wenigen Minuten um, während sie beschleunigt aber gleichmässig athmete. Kaninchen konnten sich nach 0,05 und 0,03 ebenfalls nicht mehr auf den Beinen halten, fielen um, lagen da mit jagender Athmung, die allmählich immer flacher wurde und erlosch, nachdem der Cornealreflex schon vorher geschwunden war. Beim Frosch stieg auf 0,0025 die Zahl der Herzschläge und nahm später ab. Das Thier lag da „mit paretischen Gliedern". Ueberall Verfärbung des Blutes durch Methämoglobin.[3])

Der Autor schliesst aus allem: „Für mich unterliegt es keinem Zweifel, dass wesentlich die Blutveränderung das Krankwerden bedingt."

Einen Versuch, diese Schlussfolgerung zu beweisen, macht er auch diesmal nicht, und die von mir 1889 mit Erfolg angewandte leicht mögliche Controle für seine Schlussfolgerung — das Experiment an blutleeren Fröschen — übergeht er ebenfalls mit Stillschweigen. Es schien wir deshalb im Interesse der Sache wünschenswerth, be-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1889. Bd. XXV. S. 306.

2) Virchow's Archiv. Bd. CXVIII. S. 121 und die Doctordissertation von H. Jungeblodt, Bonn 1889.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1895. Bd. XXXV. S. 401.

treffs des Phenylhydroxylamins dieselbe Controle zu wiederholen. Ich übertrug das dem Cand. med. C. Radtke und theile von seinen Ergebnissen, für deren Richtigkeit ich einstehe, das uns hier Angehende mit.

Das Phenylhydroxylamin wurde von Prof. Geppert in meinem Laboratorium nach der Methode Wohl's dargestellt.[1]) Es waren schöne Krystallnadeln, die sich in 50 Theilen kalten Wassers klar lösten und alle übrigen von ihrem ersten Darsteller angegebenen Eigenschaften hatten. Sie wurden von uns nur in ganz frischem Zustande verwendet.

Die Kenntniss der entbluteten oder sog. Salzfrösche und ihrer Bedeutung für physiologische und pharmakologische Fragen setze ich beim Leser voraus und verweise auf die Abhandlungen von Cohnheim[2]), Lewisson[3]) und E. Oertmann.[4]) Um bei der kurzen Wiedergabe der einzelnen Versuche in Punkten, worauf es besonders ankommt, mich nicht wiederholen zu müssen, sei folgendes hervorgehoben:

1. Alle verwendeten Frösche waren frisch gefangene und kräftige Esculenten.

2. Die Operation des Ersetzens des Blutes durch physiologische Kochsalzlösung wurde stets von der Schenkelvene aus vorgenommen; die Durchleitung geschah so lange, bis die Lösung längere Zeit vollkommen klar ausfloss.

3. Es wurden nur solche Thiere zur Vergiftung genommen, die nach dem Entbluten und dem Anfüllen mit der Lösung aufrecht sassen, beim Lüften der Glocke sofort weiter sprangen, die Rückenlage keinen Augenblick ertrugen, eine kräftige Thätigkeit der Athemmuskeln und des Herzens zeigten, die, kurz, von nicht operirten Thieren sich äusserlich nur durch die Hautwunde am Schenkel unterscheiden liessen.

4. Die Section nach Beendigung des Versuches zeigte jedesmal das vollständige Entferntsein des Blutes und seinen Ersatz durch die Kochsalzlösung.

---

1) Berichte der Berliner deutschen chem. Ges. Berlin 1894. Bd. XXVII. II S. 1434.

2) Ueber das Verhalten der fixen Bindegewebskörperchen. Virchow's Archiv. 1869. Bd. XLV. S. 333.

3) Toxikologische Beobachtungen an entbluteten Fröschen. Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv. 1870. S. 346.

4) Ueber den Stoffwechsel entbluteter Frösche. Pflüger's Archiv. 1877. Bd. XV. S. 381.

Als Gaben des Giftes wurden dieselben wie in den Versuchen von L. Lewin angewendet, 0,0025 und 0,005, einmal nur 0,0015.

I.

Entbluteter Frosch von 35 g.

6 h. 20 m. Einspritzung von 2,5 mg unter die Rückenhaut mit 0,25 ccm Wasser.

6 h 22 m. Erträgt die Rückenlage. Athmung seicht und selten. Auf Kneifen der Zehen reagirt das Thier und macht dann vergebliche Anstrengungen, sich zu erheben.

6 h. 30 m. Reflexe vollständig erloschen. Das Herz schlägt noch sichtbar durch die Brustwand, wenn auch schwach. Die Athmung steht still. Am folgenden Morgen todt.

II.

Entbluteter Frosch von 50 g.

11 h. 50 m. Einspritzung von 5 mg ebenso wie vorher.

11 h. 53 m. Sitzt ruhig mit gesenktem Kopf und geschlossenen Augen, erträgt aber die Rückenlage noch nicht. Die Athmung seicht und selten.

11 h. 55 m. Erträgt dauernd die Rückenlage. Athmung steht still. Herz durch die unversehrte Brustwand gut sichtbar, 56 in der Minute. Von Zeit zu Zeit noch ein Athemzug. Kneifen der Zehen erregt Anstrengungen zum Umdrehen, die aber erfolglos bleiben.

12 h. 5 m. Andauernde Rückenlage. Die Athmung hat sich gehoben, gegen 36 in der Minute. Herzschlag äusserlich fast unsichtbar geworden, aber noch 48.

12 h. 15 m. Derselbe Zustand. Cornealreflex noch ganz gering vorhanden.

12 h. 45 m. Cornealreflex ganz erloschen.

2 h — m. Todt gefunden.

III.

Entbluteter Frosch von 60 g.

11 h. 50 m. Einspritzung von 2,5 mg. Gleich danach Athmung über 80, Herzschlag gegen 60.

12 h. — m. Kann sich nicht mehr aus der Rückenlage erheben, obschon er starke Anstrengungen dazu macht. Athmung und Herzschlag wie vorher. Auf die Füsse gesetzt hat er noch die gesunde aufrechte Haltung, versucht aber nicht mehr fortzuspringen.

12 h. 10 m. Erträgt die Rückenlage ohne Widerstreben.

12 h. 15 m. Derselbe allgemeine Zustand. Herzschlag 48, Athmung steht still.

12 h. 20 m. Wird auf den Bauch gelegt, hat die aufrechte Haltung verloren. Gesenkter Kopf und geschlossene Augen. Cornealreflex noch vorhanden.

6 h. 15 m. nachmittags. Athmung wieder gegen 70, Herzschlag gegen 40.

7 h. 15 m. Die Athmung ist auf 48 heruntergegangen, das Herz unverändert. Im übrigen wie um 12 h. 20 m.

Am folgenden Morgen todt gefunden.

IV.

Entbluteter Frosch von 36 g. Hat eine Athmung von 80 und einen Herzschlag von 48 in der Minute.

6 h. 5 m. Einspritzung von 2,5 mg. In der ersten Minute danach ist das Thier noch ziemlich munter, dann senkt es das Maul auf die Unterlage, schliesst die Augen, erträgt die Rückenlage, hört auf zu athmen, hat aber 56 Herzschläge.

6 h. 15 m. Bleibt regungslos auf dem Rücken liegen, reagirt aber noch mit starken Bewegungen beim Kneifen der Zehen.

6 h. 25 m. Wie vorher. Herzschlag 40, Athmung stillstehend.

9 h. — m. Ist verendet.

V.

Entbluteter Forsch von 37 g. Athmung 80, Herzschlag 56 in der Minute.

11 h. 55 m. Einspritzung von 2,5 mg.

Gleichzeitig wird ein Frosch von 36 g, der sein ganzes Blut behalten hat, als Controle mit derselben Gabe Penylhydroxylamin eingespritzt. Seine Athmung ist 90, sein Herzschlag wegen seiner Lebhaftigkeit mit Sicherheit durch die Brust hindurch nicht zählbar.

12 h. — m. Beide Thiere springen nach Entfernung der Glocke nicht mehr fort, lassen den Kopf auf die Unterlage hängen und ertragen dauernd die Rückenlage. Athmung bei beiden ungefähr gleich selten und nur auf Antupfen geschehend.

12 h. 5 m. Herzschlag beim Salzfrosch 52. Herzschlag beim Blutfrosch 56.

Im Aeusseren durch nichts unterscheidbar. Athmung bei beiden stillstehend.

Am Nachmittag hält diese allgemeine Lähmung an; auch die Herzen erlahmen nach und nach und der Tod tritt ein.

Das Blut des einen stark braun.

VI.

Dieser Doppelversuch wird mit zwei Thieren im Gewicht von 51 und 55 g, wovon jenes ein Salzfrosch, dieses ein unverändert gebliebener Frosch ist, wiederholt. Die Athmung des Salzfrosches ist gegen 88, die des Blutfrosches 80 in der Minute. Die Herzschläge konnten durch die Brustwand hindurch nicht gezählt werden, weil beide Thiere zu lebhaft waren.[1]

12 h. 20 m. Beide bekommen 5 mg Phenylhydroxylamin eingespritzt.

---

1) Das Blosslegen des Herzens wurde hier wie jedesmal sonst absichtlich vermieden.

12 h. 25 m. Beiden lässt sich der Kopf niederdrücken, der in dieser Lage verbleibt.

12 h. 30 m. Beide ertragen die Rückenlage. Das Blut des einen stark braun.

Am Nachmittag liegen beide ganz gleich gelähmt da. Die Herzschläge sind selten und schwach geworden. Das Herz des Blutfrosches hört gegen 2 Uhr zu schlagen auf, das des Salzfrosches gegen 4 Uhr.

Eine kleinere Gabe wurde bei starkem Körpergewicht gegeben im folgenden Versuch.

VII.

Entbluteter Frosch von 58 g. Athmung gleich danach 80, Herzschlag 50 in der Minute.

6 h. 25 m. 1,5 mg eingespritzt. In den nächsten Minuten noch lebhafte Bewegungen.

6 h. 30 m. Beginnt, die Rückenlage zu ertragen, erhebt sich aber immer wieder.

6 h. 35 m. Verharrt in der Rückenlage.

6 h. 55 m. Athmung 80, Herzschlag 60. Die Reflexe noch sehr gut.

7 h. 30 m. Derselbe Zustand wie vorher.

Am folgenden Morgen gegen 9 Uhr lebend vorgefunden. Athmung 80, Herzschlag 60 in der Minute, jedoch sitzt das Thier mit gesenktem Kopf, reagirt nur träge auf Kneifen der Zehen und verharrt ohne Widerstand in der Rückenlage.

10 h. — m. Reflexe verschwunden. Athmung 70, Herzschlag 48. Um 11 h. dasselbe.

12 h. 30 m. Die Reflexe beim Kneifen haben sich wieder eingestellt; das Bestreben, sich aus der Rückenlage zu erheben, ist wieder da; beim Hinsetzen auf die Füsse erfolgen jedoch keine Fluchtversuche. Athmung 76, Herzschlag 52. Im Laufe des Tages nimmt die allgemeine Lähmung wieder zu und am folgenden Morgen wird das Thier verendet gefunden.

Dieser Versuch erscheint mir noch deshalb interessant, weil bei dem entbluteten Frosch am zweiten Tage theilweise eine Erholung von dem Gifte eintrat, bis dann, wie selbstverständlich, das Absterben infolge der Blutleere begann.

Hr. Radtke hat noch mehr Versuche angestellt und in der Hauptsache stets dasselbe Ergebniss bekommen. Die vorgeführten dürften wohl genügen, um zu zeigen, dass die Anwesenheit oder Abwesenheit des Blutes für die Lähmung der Nervencentren durch Phenylhydroxylamin nicht den geringsten Unterschied macht und dass demnach auch gar keine Rede davon sein kann, dass die Lähmung „durch die Veränderungen des Blutes“ geschehe.

Damit will ich keineswegs sagen, beliebige Mengen von Mathämoglobin, Hämatin (das nach L. Lewin S. 403 und 408 bei der Vergiftung durch Penylhydroxylamin fehlt) u. s. w. seien für den Organismus

gleichgiltig. Aber die Art und der Antheil ihrer Wirkung müssten doch erst experimentell bestimmt werden, ehe unter Ignorirung bereits vorhandener positiver Beweise vom Gegentheil ohne weiteres behauptet werden kann, sie, und nicht die eingeführte chemische Substanz, schafften die Narkose und Lähmung.

So folgt aus allem, dass auch die jüngste Behauptung von L. Lewin, für ihn unterliege es keinem Zweifel, dass wesentlich die von dem Phenylhydroxylamin ausgehende Blutveränderung die Ursache des Krankwerdens sei, nicht nur ohne Beweis dasteht, sondern ganz irrig ist.

XXVIII.

Aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

120. Ueber die Einwirkung des Atropins auf die Harnsecretion.

Von

Ludwig Walti.

Ueber die Einwirkung des Atropins auf die Harnsecretion lag bis vor Kurzem nur eine Mittheilung von Gray vor, welcher die Harnmenge nach Atropineinwirkung vermehrt fand. Doch sind seine Beobachtungen und Angaben ganz beiläufige.

Nach ihm ging an die Untersuchung der Frage W. Thompson[1]), und zwar veranlasst durch die Wahrnehmung, welche Gryns[2]) gemacht hatte, dass bei Hunden die Diurese auf einige Stunden aussetzte, wenn man denselben ein Gemisch von Atropin und Morphin unter die Haut spritzte.

Thompson brachte seinen Hunden das Atropin subcutan bei und wollte von einer eventuell auftretenden Beschränkung der Harnabsonderung — die also ohne Vermittlung des Blutstroms zu Stande gekommen — ein Analogon erblicken zwischen den Bedingungen für die Thätigkeit der Niere und den unter Nerveneinfluss thätigen Drüsen.

Das Kriterium dafür, dass das Gift die Thätigkeit der Niere beeinflusst hatte, war ihm, wenn der auf der Höhe der Vergiftung abgesonderte Harn nach Art und Menge abwich von dem, der vor der Injection geliefert wurde.

Zu diesem Zweck bestimmte er von dem aufgesammelten Harn das Volumen und den gesammten Stickstoff, ferner die Vertheilung des N auf anwesendes Eiweiss, Harnstoff und N-haltige Verbindungen. Das Auftreten des wichtigsten N-haltigen Bestandtheils, des Harnstoffs, ist aber abhängig von der Geschwindigkeit seines Entstehens in den Körperorganen. Wenn nun wirklich die erwartete antidiuretische

1) Du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie. 1894. S. 117. Verlangsamen Atropin und Morphin die Absonderung des Harns?

2) Archiv für Physiologie. 1893 Suppl.

Wirkung eintrat, so konnte dies auch dadurch geschehen sein, dass das Atropin die Bildung des Harnstoffs unterdrückt und dadurch einen Mangel an harnfähiger Substanz herbeigeführt hatte.

Um diese Möglichkeit zu umgehen, injicirte Thompson dem Hunde eine Lösung von Harnstoff vorher, und zwar 2 Mal 500 g einer Lösung von 0,7 proc. NaCl + 0,05 Harnstoff. Er beobachtete nun, dass die Niere vor der Vergiftung mehr Harnstoff und grössere Harnmengen lieferte, als nach der Vergiftung.

Da nun diese Verminderung der Diurese nicht abhing von einem Mangel an Harnstoff, noch bedingt war durch ein Sinken des Blutdrucks — dieser stieg jedesmal um einige Millimeter Hg —, wodurch ja ebenfalls ein wesentlicher Factor der Harnsecretion eliminirt gewesen wäre, so musste der Angriffspunkt des Giftes in der Niere selbst gesucht werden.

Die Frage, ob das Atropin die Harnabsonderung beschränkt, wie die Secretion anderer Drüsen, ist aber von besonderem Interesse. Wir wissen, dass dieses Gift die Secretionen dadurch unterdrückt, dass es die Endigungen der Drüsennerven lähmt. Wenn die Harnsecretion in demselben Sinne beeinflusst wird, so liesse sich daraus schliessen, dass auch sie unter dem directen Einfluss einer Nerventhätigkeit steht.

Deshalb habe ich es unternommen, den Einfluss des Atropins auf die Harnabsonderung genauer zu untersuchen.

Ich stellte meine Versuche ausschliesslich an Kaninchen an.

Das Atropin, immer das schwefelsaure Salz, brachte ich direct in den Kreislauf auf dem Wege der intravenösen Injection. Vorher spritzte ich den Versuchsthieren, nachdem ich ihre normale Diurese eine Zeit lang beobachtet hatte, eine Lösung von Harnstoff intravenös ein. Die Concentration wechselte in den einzelnen Versuchen, aus Gründen, die ich weiter unten angeben werde.

Nachdem das Thier narcotisirt war durch Verabreichung von 0,6 g Chloralhydrat in 20 proc. Lösung pro Kilo seines Gewichtes, die ihm durch die Schlundsonde direct in den Magen gebracht wurde, suchte ich auf der einen Seite des Halses die Vena jugularis externa, in die ich eine Canüle einband, auf der anderen Seite die Carotis externa auf, um mit derselben das Thier nach vollendeter Operation mit dem Kymographion in Verbindung zu setzen.

Um etwaige Respirationsstörungen, die bei der Art des Aufbindens hätten eintreten können, zu vermeiden, führte ich jedesmal die Tracheotomie aus, was eine prophylactische Bedeutung auch deswegen hatte, als die künstliche Athmung bei einem etwa ein-

tretenden Collaps durch die Trachealcanüle leicht ausgeführt werden konnte.

Hierauf wurde zur Aufsuchung der Blase geschritten. Nachdem ich den Bauch des Thieres geschoren hatte, öffnete ich das Abdomen durch einen Schnitt in der Linea alba, 3 cm oberhalb der Symphyse beginnend bis zur letzteren herunter.

Ein Prolapsus viscerum wurde möglichst sorgfältig vermieden, die Blase herausgewälzt, ausgedrückt und durch einen Scheerenschnitt an ihrem Vertex geöffnet.

In die Blase führte ich nun eine Canüle ein, wie sie von Pfaff[1]) beschrieben ist. Sie stellt sich dar als eine an einem Ende zu einer Kugel aufgeblasene Glasröhre. An dem kugeligen Theil befand sich ein Falz, um die Lage des Fadens zu sichern, mit welchem ich die Blasenwandung an die Kugel festschnürte.

Je eine dünne Canüle in die Ureteren einzuführen, wie das von v. Schröder gethan wurde, vermied ich, da hierbei Verletzungen der Schleimhaut unvermeidlich sind, die zu Blutungen und dadurch zur Verstopfung der Canülen Anlass geben konnten.

Auch lag es nicht in meiner Absicht, die Secretion jeder Niere gesondert zu beobachten.

Die Bauchwunde wurde dann beinahe ganz geschlossen und das Thier durch Bedecken mit Watte und Tüchern gegen Abkühlung geschützt.

Die Dauer einer jeder Operation betrug etwa ½ Stunde.

Der Blutverlust war dabei gleich Null oder durchaus minimal.

Bei den unten folgenden Versuchen habe ich alle 5 Minuten Harnvolumen, Blutdruck und Pulszahl bestimmt.

Um die Tabellen übersichtlicher zu gestalten, habe ich von einer Reihe aufeinanderfolgender beobachteter Zahlen, die nicht oder nur sehr gering von einander abweichen, das arithmetische Mittel angegeben.

In den beiden ersten der unten angeführten Versuche betrug die jedesmal zur Injection kommende Atropinmenge 5 mg, also 1 ccm einer Atropinlösung von 0,5 Proc., eine Dosis, die bei der geringen Empfindlichkeit dieser Pflanzenfresser gegen Atropin nicht zu hoch gegriffen war.

Die zur Injection verwandte Harnstofflösung war 20 procentig.

Es wurden jedesmal 10 ccm langsam injicirt, ungefähr in einer Dauer von 3 Minuten.

---

1) Vergleichende Untersuchungen über die diuretische Wirkung der Digitalis und des Digitalins an Menschen und Thieren. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1893. Bd. XXXII.

1. Versuch. Kaninchen von 1,7 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 55 m bis 5 h 20 m	67	0,27	4	Beginn 4 h. 55 m. Normale Diurese.
5 h 20 m bis 5 h 30 m	70	0,3	4	
5 h 35 m	52,5	2,6	4	5 h. 30 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung von 37° C. bis 5 h. 32 m.
5 h 40 m	74	2,0	3	
5 h 45 m	80	2,4	3	
5 h 50 m	80,5	1,9	4	
5 h 55 m	78	1,0	4	5 h. 50 m. Injection von 1 ccm Atrop. sulphur. 0,5 Proc. (= 5 mg) bis 5 h. 52 m.
6 h — m	80	1,3	4	
6 h 5 m	84	1,2	4	
6 h 10 m	82,5	1,0	3	
6 h 15 m	82,5	1,0	4	
6 h 20 m	86	1,1	4	
6 h 25 m	85	1,2	4	
6 h 30 m	77	0,7	4	6 h. 25 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. 0,5 Proc. (= 5 mg) bis 6 h. 26 m.
6 h 35 m	83	1,0	4	
6 h 40 m	86,5	1,3	4	
6 h 45 m	75	0,6	4	6 h. 40 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. 0,5 Proc. (= 5 mg) bis 6 h. 42 m.
6 h 50 m	81,5	1,0	4	
6 h 55 m	79	1,2	4	
7 h — m	85	1,1	3	
7 h 5 m	87	0,9	4	Versuch wird abgebrochen.

Aus diesem Versuch ergiebt sich, dass das Atropin die Harnsecretion herabsetzt. Nach jeder Injection zeigt die Curve des Blutdrucks 5 Minuten lang eine geringe Einsenkung, hebt sich sodann aber rasch wieder und steigt sogar über die Norm.

Die Harnsecretion ist unabhängig von dieser Blutdruckveränderung.

2. Versuch. Kaninchen von 1,4 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 55 m bis 5 h — m	85,5	0,7	5	Beginn 4 h. 55 m. Normal.
5 h bis 5 h 15 m	86,5	0,8	5	
5 h 15 m bis 5 h 25 m	85,5	0,7	4	
5 h 30 m	68	7,4	4	5 h. 25 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung von 37° C. bis 5 h. 28 m.
5 h 35 m	90	4,0	4	
5 h 35 m bis 5 h 45 m	90	2,2	4	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 50 m	78	1,3	4	5 h. 45 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. 0,5 Proc. bis 5 h. 46 m.
5 h 55 m	91	1,9	4	
5 h 55 m bis 6 h 10 m	95	1,1	4	
6 h 10 m bis 6 h 35 m	100	0,8	4	
6 h 40 m	102	0,6	4	
6 h 45 m	55,5	2,2	3	6 h. 40 m. Injection von 10 ccm 20proc. Harnstofflösung von 37° C. bis 6 h. 41 m.
6 h 50 m	98	6,0	3	
6 h 55 m	103	6,2	3	
7 h — m	106	3,2	3	
7 h 5 m	85	1,3	3	7 h. — m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. 0,5 Proc. bis 7 h. 2 m.
7 h 10 m	94	1,5	3	
7 h 15 m	96	1,4	3	
7 h 20 m	97,5	1,3	3	
7 h 25 m	97	1,2	3	
7 h 30 m	101	1,0	3	Versuch wird abgebrochen.

Auch in diesem Versuche wird die Harnsecretion unabhängig vom Blutdruck durch das Atropin vermindert.

In dem folgenden Versuche wird erst Atropin und dann Harnstoff injicirt.

3. Versuch. Kaninchen von 1,875 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 35 m bis 5 h — m	84	1,1	4	Normal. Beginn 4 h. 35 m.
5 h 5 m	77,5	0,2	4	5 h. — m. Inject. von 1 ccm 0,5 Proc. Atrop. sulphur. bis 5 h. 3 m.
5 h 5 m bis 5 h 15 m	82	0,3	4	
5 h 15 m bis 5 h 25 m	85	0,2	4	
5 h 30 m	72	6,4	4	5 h. 25 m. Injection von 10 ccm 20proc. Harnstofflösung bis 5 h. 27 m.
5 h 35 m	89	2,0	4	
5 h 40 m	92	1,3	4	
5 h 40 m bis 6 h — m	94	1,3	4	
6 h — m bis 6 h 10 m	102	1,3	4	
6 h 15 m	101	1,1	4	
6 h 20 m	113,5	0,7	4	
6 h 25 m	114,5	1,2	4	
6 h 30 m	118	1,2	4	
6 h 35 m	73,5	2,0	3	6 h. 30 m. Injection von 10 ccm 20proc. Harnstofflösung von 37° C. bis 6 h. 31 m.
6 h 40 m	124	5,6	4	
6 h 45 m	120	12,4	3	
6 h 50 m	119	8,6	4	
6 h 55 m	118	5,6	3	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
7 h — m	104	3,0	3	6 h. 55 m. Injection von 1 ccm 0,5 Proc. Atrop. sulphur. bis 6 h. 56 m.
7 h 5 m	107	2,4	3	
7 h 10 m	106	1,6	3	Versuch wird abgebrochen.

In dem vorstehenden Versuche ruft der Harnstoff eine Diurese hervor, die aber nicht lange anhält.

Im Folgenden will ich noch 2 Versuche mittheilen, die ich mit einer stärkeren Atropinlösung angestellt habe, mit einer Lösung von 2 Proc., und bei welcher ich jedesmal 2 ccm, also 40 mg Atropin injicirte.

4. Versuch. Kaninchen von 2,45 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 25 m bis 5 h 45 m	74	0,3	4	Beginn 5 h. 25 m. Normal.
5 h 50 m	79	3,0	4	5 h. 45 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung 37° C. von 5 h. 45 m. bis 5 h. 46 m.
5 h 55 m	92	1,2	4	
6 h — m	91	2,0	4	
6 h 5 m	92,5	1,4	4	
6 h 10 m	89	8,4	4	Ebenso.
6 h 15 m	94,5	4,2	4	
6 h 20 m	57,5	1,0	4	6 h. 15 m. Inject. von 2 ccm 2 proc. Atrop. sulphur. von 6 h. 15 m. bis 6 h. 16 m.
6 h 25 m	70,5	2,0	4	
6 h 30 m	75	1,9	4	
6 h 35 m	84,5	1,0	4	
6 h 40 m	87,5	2,0	4	
6 h 45 m	82,5	8,0	4	6 h. 40 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung 37° C. von 6 h. 40 m. bis 6 h. 41 m.
6 h 50 m	89,5	3,0	4	
6 h 55 m	89,5	3,0	4	
7 h — m	61,5	0,9	4	6 h, 55 m. Inject. von 2 ccm 2 Proc. Atrop. sulphur. von 6 h. 55 m. bis 6 h. 56 m.
7 h 5 m	71,5	2,5	4	
7 h 10 m	83,5	2,2	4	Versuch wird abgebrochen.

5. Versuch. Kaninchen von 1,95 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 25 m	69,5	0,1	4	Beginn 5 h. 20 m.
5 h 25 m bis 5 h 35 m	56	0,3	4	Normal.
5 h 40 m	60	0,7	3	
5 h 40 m bis 5 h 55 m	54	0,4	3	
6 h — m	51	1,6	4	5 h. 55 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung 37° C. von 5 h. 55 m. bis 5 h. 56 m.
6 h 5 m	88	13,2	3	
6 h 10 m	69	11,4	4	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
6 h 15 m	21	0,3	3	6 h. 10 m. Inject. von 2 ccm 2 Proc. Atrop. sulphur. bis 6 h. 11 m.
6 h 20 m	36	0,4	3	
6 h 25 m	38	0,5	3	
6 h 30 m	41	0,5	3	
6 h 35 m	42	0,4	4	
6 h 40 m	48	4,2	3	6 h 35 m. Injection von 10 ccm 20 Proc. Harnstoff 37° C. bis 6 h. 36 m.
6 h 40 m bis 6 h 50 m	57	1,3	4	
6 h 50 m bis 7 h — m	57,5	1,2	3	
7 h 5 m	25	0,8	3	7 h. — m. Inject. von 2 ccm. 2 Proc. Atrop. sulphur. bis 7 h. 1 m.
7 h 10 m	45	1,4	3	Versuch wird abgebrochen.

Auch in diesem Versuche setzt das Atropin die durch Harnstoffeinspritzung verstärkte Diurese herab. Weitere derartige Versuche ergaben das gleiche Resultat.

In allen diesen Versuchen hatte sich nun, wie ein Blick auf die Tabellen lehrt, der Harnstoff als diuretisch wirksam gezeigt und zwar hatte er verschiedentlich das Maximum seiner Wirkung zu einer Zeit erreicht, in der der Blutdruck am geringsten war, d. h. in den ersten 5 Minuten nach seiner Injection.

Weitere Versuche über diese diuretische Wirkung des Harnstoffs habe ich im 2. Theil dieser Arbeit ausgeführt. Nachdem ich nun so die Wirkung des Atropins auf die verstärkte, aber sonst normale Harnsecretion festgestellt hatte, war es von Interesse, zu erfahren, ob vielleicht das Atropin die Wirkung eines der bekannteren Diuretica aufzuheben vermag.

Thompson hat in seiner Arbeit bereits gezeigt, dass die Anregung der Niere durch harnfähige Substanzen die hemmende Wirkung des Atropins zu überwinden vermochte.

Die oben aufgeworfene Frage lag daher nahe.

Zunächst wählte ich als Diureticum die Coffeinsulphosäure.[1]) Drei dieser Versuche, deren ich eine Reihe anstellte, theile ich unten mit.

Die Lösung der Coffeinsulphosäure war 2 procentig und es wurden jedesmal 2 ccm injicirt, etwa im Zeitraum von 2—3 Minuten. Vorher war die Lösung durch Zusatz von Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht worden.

1) Heinz und Liebreich, Coffeinsulphosäure, ein neues Diureticum. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 43.

6. Versuch. Kaninchen von 1,7 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 15 m	58,5	0,4	5	Beginn 5 h. 10 m. Kaninchen wiegt 1700 g.
5 h 20 m	59,5	0,25	5	Normal.
5 h 25 m	58,5	3,0	5	5 h. 20 m. Injection von 2 ccm Coffeinsulphosäure 5 Proc. (0,1 g) von 5 h. 20 m. bis 5 h. 22 m.
5 h 30 m	57	2,6	5	
5 h 35 m	59,5	1,2	5	
5 h 40 m	61,5	1,2	5	
5 h 45 m	35	0,2	5	5 h. 40 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. (2 Proc.) von 5 h. 40 m. bis 5 h. 42 m.
5 h 50 m	51,5	0,4	5	Desgl. 5 h. 50 m.
5 h 55 m	31	2 Tropf.	4	
6 h — m	50,5	0,2	5	
6 h 5 m	52,5	0,2	5	
6 h 10 m	53,5	0,2	5	
6 h 15 m	53,5	0,1	5	
6 h 20 m	55	0,1	4	
6 h 25 m	54,5	0,1	4	
6 h 30 m	55,5	0,1	5	
6 h 35 m	58,5	2,0	5	6 h. 30 m. Inj. von 2 ccm Coffeinsulphosäure 5 Proc. (0,1 g) von 6 h. 30 m. bis 6 h. 32 m.
6 h 40 m	56,5	1,9	5	
6 h 45 m	42	0,1	5	6 h. 40 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. (2 Proc.) von 6 h. 40 m. bis 6 h. 43 m.
6 h 50 m	55,5	2 Tropf.	4	
6 h 55 m	53	0,1	4	Versuch wird abgebrochen.

Das Atropin vermochte also die Wirkung der Coffeinsulphosäure zu unterdrücken.

7. Versuch. Kaninchen von 2,2 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 35 m	81	0,8	2	Beginn 5 h. 30 m.
5 h 40 m	79,5	0,6	2	Normal. Vor Beginn des Versuches Injection von 10 ccm physiolog. NaCl-Lösung.
5 h 45 m	76,5	0,6	2	
5 h 50 m	78,5	2,0	3	5 h. 45 m. Injection von 2 ccm Coffeinsulphosäure (2 Proc.) von 5 h. 45 m. bis 5 h. 48 m.
5 h 55 m	77,5	1,4	2	
6 h — m	74	0,8	3	
6 h 5 m	74	1,8	4	6 h. — m. Injection von 2 ccm Coffeinsulphosäure (2 Proc.) von 6 h. bis 6 h. 3. m.
6 h 10 m	74	1,0	5	
6 h 15 m	74,5	1,2	5	
6 h 20 m	71,5	1,2	5	
6 h 25 m	61,5	1,0	5	6 h. 20 m. Inject. von 2 ccm Atrop. sulphur. (2 Proc.) von 6 h. 20 m bis 6 h. 23 m.
6 h 30 m	53,5	0,8	5	
6 h 35 m	47,5	0,45	4	
6 h 40 m	57,5	0,4	4	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
6 h 45 m	39,5	0,25	4	Ebenso.
6 h 50 m	55,5	0,25	4	
6 h 55 m	42,5	0,2	4	
7 h — m	58	0,1	4	
7 h 5 m	59,5	0,2	4	
7 h 10 m	66	1,2	4	7 h. 10 m. Injection von 2 ccm Coffeinsulphosäure 7 h. 5 m. bis 7 h. 8 m.
7 h 15 m	65	1,2	4	
7 h 20 m	58	0,25	4	7 h. 15 m. Injection von 1 ccm Atrop. sulphur. (2 Proc.) bis 7 h. 16 m.
7 h 25 m	65	0,2	4	
7 h 30 m	67,5	0,2	4	
7 h 35 m	58,5	0,2	4	7 h. 30 m. Inject. von 2 ccm Atrop. sulphur. (2 Proc.) von 7 h. 30 m. bis 7 h. 33 m.
7 h 40 m	63	0,2	4	
7 h 45 m	56,5	2 Tropf.	4	
7 h 50 m	65	2 Tropf.	4	Versuch wird abgebrochen.

Auch hier überwand die Atropinwirkung die allerdings nicht starke diuretische der Coffeinsulphosäure.

8. Versuch. Kaninchen von 2,2 kg. Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 15 m	75	0,65	5	Normal. Beginn 5 h. 10 m. Vor Beginn des Versuches Injection von 10 ccm physiol. NaCl-Lösung.
5 h 20 m	72,5	0,6	5	
5 h 25 m	71,5	2,8	5	5 h. 20 m. Injection von 4 ccm 5 proc. Coffeinsulphosäure bis 5 h. 22 m.
5 h 30 m	73,5	4,2	5	
5 h 35 m	70,5	3,0	5	
5 h 40 m	32	0,6	5	5 h. 35 m. Injection von 2 ccm 2 Proc. Atrop. sulphur. bis 5 h. 38 m.
5 h 45 m	44,5	1 Tropf.	5	
5 h 50 m	60,5	0,6	4	
5 h 55 m	60,5	1,8	4	5 h. 50 m. Injection von 2½ ccm 5 proc. Coffeinsulphosäure bis 5 h. 51 m.
6 h — m	43	0,4	4	
6 h 5 m	56,5	0,4	5	
6 h 10 m	54	0,6	4	6 h. 5 m. Injection von 2 ccm 5 proc. Coffeinsulphosäure bis 6 h. 7 m.
6 h 15 m	56	0,8	4	
6 h 20 m	38	0,1	4	6 h. 15 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. 2 Proc. bis 6 h. 21 m.
6 h 25 m	44,5	1 Tropf.	4	
6 h 30 m	43	1 Tropf.	4	Versuch wird abgebrochen.

Auch hier das gleiche Resultat wie oben.

Das Atropin vermindert die Coffeinsulphosäurediurese, die bei Wiederholung der Coffeininjection kaum noch steigt.

Im Nachstehenden führe ich noch 2 Versuche an, in welchen ich als Diureticum das Theobromin in Form der Theobrominum natriosalicylicum benutzt habe, und zwar in einer Lösung von 5 Proc. Zur Injection gelangten jedesmal 2 ccm.

Die Lösung des Atrop. sulphur. war wie oben eine 2 procentige.

9. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 50 m	102	1,2	5	Beginn 5 h. 45 m. Normal. Vor Beginn. Injection von 10 ccm physiolog. NaCl-Lösung.
5 h 55 m	104	0,8	.4	
6 h — m	49	1,0	6	5 h. 55 m. Injection von 2 ccm Diuretin 5 Proc. bis 5 h. 56 m.
6 h 5 m	87,5	5,4	3	
6 h 10 m	87,5	3,8	5	
6 h 15 m	63,5	1,0	4	6 h. 10 m. Injection von $1^1/_2$ ccm Atrop. sulphur. bis 6 h. 11 m.
6 h 20 m	54,5	0,4	5	
6 h 25 m	69,5	0,7	4	
6 h 30 m	74,5	0,6	5	
6 h 35 m	49	0,4	6	6 h. 30 m. Injection von 2 ccm Diuretin bis 6 h. 31 m.
6 h 40 m	79	0,8	5	
6 h 45 m	78,5	1,2	4	
6 h 50 m	80,5	1,0	4	
6 h 55 m	71,5	0,4	5	6 h. 50 m. Injection von 2 ccm Atrop. sulphur. bis 6 h. 52 m. Versuch wird abgebrochen.
7 h — m	78,5	0,4	5	
7 h 5 m	71,5	0,3	4	
7 h 10 m	76,5	0,3	5	

10. Versuch. Kaninchen von 1,6 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 20 m	61,5	1,4	4	Beginn 5 h. 15 m. Vor Beginn. Inj. von 10 ccm physiolog. NaCl-Lösung. Normal.
5 h 25 m	39	0,6	5	
5 h 30 m	51	2,1	5	
5 h 35 m	54	3,4	4	5 h. 30 m. Inj. von 2 ccm Diuretin bis 5 h. 31 m. 5 h. 35 m. Inj. von 2 ccm Atrop. sulphur. bis 5 h. 36 m.
5 h 40 m	37,5	1,2	4	
5 h 45 m	27	1,4	3	
5 h 50 m	48,5	2,4	4	5 h. 45 m. Injection von 2 ccm Diuretin bis 5 h. 51 m.
5 h 55 m	37,5	2,0	4	
6 h — m	48	2,6	2	
6 h 5 m	56	4,6	3	
6 h 10 m	32,5	1,1	4	6 h. 5 m. Injection von $1^1/_2$ ccm Atrop. sulphur. bis 6 h. 6 m. 6 h. 20 m. Injection von $1^1/_2$ ccm Atrop. sulphul. bis 6 h. 30 m. Versuch wird abgebrochen.
6 h 15 m	41,5	1,1	4	
6 h 20 m	38,5	0,8	4	
6 h 25 m	41	0,6	4	
6 h 30 m	48,5	0,7	2	

In beiden Versuchen das gleiche Resultat, wie in den früheren: Unterdrückung der durch Theobromin hervorgerufenen Diurese.

Um zu entscheiden, ob das Atropin die Wirkung eines der genannten Diuretica nicht aufzuheben vermag, wenn es in gleichmässigerer Weise eine längere Zeit hindurch dem Organismus zugeführt würde, stellte ich mehrere Versuche mit Injection von Coffeinsulphosäure als Natriumsalz an, bei welchen aus einer graduirten Pipette gleichmässig in 5 Minuten eine Menge von 0,025 g dem Thiere in die Vene einfloss.

Das Einfliessen geschah während der ganzen Dauer des Versuchs in gleichmässiger Weise durch die noch bisher intact gebliebene andere Vena jugularis, indem ich in diese eine kleine Glascanüle eingebunden hatte, welche ihrerseits erst mittelst eines Gummischlauches an der graduirten Pipette befestigt war, welch' letztere durch ein Stativ in verticaler Stellung erhalten wurde.

Im Folgenden theile ich einen dieser Versuche mit.

11. Versuch. Kaninchen von 1,83 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
6 h 30 m	82,5	0,8	4	Beginn 6 h. 25 m.
6 h 35 m	80,5	0,6	5	Vor Beginn des Versuches Injection von 10 ccm physiolog. NaCl-Lösung.
6 h 40 m	79	0,8	4	
6 h 45 m	76,5	0,6	4	Normal.
6 h 50 m	79	0,6	4	
6 h 55 m	86	1,2	5	
7 h — m	87	1,4	4	Von 6 h. 55 m. ab constanter Einlauf von Coffeinsulphosäure durch die Pipette bis 8 h. 15 m., und zwar in einem Abschnitt von je 5 Min. 0,025 g Coffeinsulphosäure.
7 h 5 m	89	1,4	4	
7 h 10 m	85,5	1,0	5	
7 h 15 m	88	1,2	4	
7 h 20 m	87	1,2	5	
7 h 25 m	84,5	1,0	5	
7 h 30 m	91	1,0	5	
7 h 35 m	60	0,6	5	7 h. 30 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. (0,02 g) bis 7 h. 33 m.
7 h 40 m	75	0,8	5	
7 h 45 m	78	0,8	4	
7 h 50 m	68	0,8	4	7 h. 45 m. Inj. von 1 ccm Atrop. sulphur. bis 7 h. 46 m.
7 h 55 m	74	1,0	4	7 h. 55 m. Inj. von 2 ccm Atrop. sulphur. bis 8 h.
8 h — m	44	0,4	4	8 h. — m. Inj. von 1 ccm. Atrop. sulphur. bis 8 h. 1 m.
8 h 5 m	67,5	0,8	4	8 h. 5 m. Inj. von 1 ccm Atrop. sulphur. bis 8 h. 6 m.
8 h 10 m	46	0,2	4	
8 h 15 m	67	0,8	4	8 h. 15 m. Einlauf der Coffeinsulphosäure sistirt.
8 h 20 m	75	0,4	4	
8 h 25 m	72,5	0,4	4	Versuch wird abgebrochen.

Wie man sieht, treten bei dieser Anordnung des Versuches die Wirkungen des Atropins und der Coffeïnsulphosäure nicht so deutlich hervor.

Von 7 h. 35 m. bis 7 h. 45 m. ist ein geringer Abfall der Diurese zu verzeichnen. Von 7 h. 45 m. bis 7 h. 55 m. steigt sie wieder zu ihrem normalen Betrag, trotz Erniedrigung des Blutdrucks.

Um 8 h. 5 m. erreicht sie beinahe wieder die Norm, trotzdem von 7 h. 55 m. ab bis 8 h. 1 m. 3 ccm Atrop. sulphur. zur Injection kamen.

Der Einfluss der Coffeïnsulphosäure zeigt sich namentlich in den Zeiten 8 h. bis 8 h. 5 m. und 8 h. 10 m. bis 8 h. 15 m.

In dem Intervall 8 h. bis 8 h. 5 m. hat das Atropin gar keinen Einfluss ausgeübt, in den Zeiten 8 h. 10 m. bis 8 h. 15 m. steigt die Diurese sofort wieder auf das Doppelte.

Als aber 8 h. 15 m. das Einfliessen der Coffeïnsulphosäure sistirt wurde, trat sofort die Atropinwirkung hervor und drückte trotz Erhöhung des Blutdrucks die Diurese auf die Hälfte herab.

Die diuretische Wirkung des Harnstoffs unterzog ich im Folgenden einer systematischen Prüfung, indem ich Lösungen von verschiedener Concentration anwandte, und zwar 2-, 4- und 20 proc. Lösungen. Bei jedem Versuch wurde auf Eiweiss geprüft, um festzustellen, ob die angewandte Concentration oder die Dauer ihrer Einwirkung für die Niere eine schädliche sei.

Um die Harnstofflösung isotonisch zu machen, setzte ich dem zur Injection kommenden Quantum von Harnstofflösung entweder das gleiche Quantum einer physiologischen NaCl-Lösung zu oder löste in dem Menstruum, welches bereits den Harnstoff enthielt, die Menge NaCl auf, die nothwendig gewesen wäre, die gleiche Anzahl Cubiccentimeter, wenn sie den Harnstoff nicht enthalten hätten, in Bezug auf die Isotonie zu einer physiologischen Lösung zu machen.

Es folgen die Versuche.

12. Versuch. Kaninchen von 1,6 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
6 h 40 m	63,5	1,0	4	Beginn 6 h. 35 m. Normal.
6 h 45 m	54	0,8	4	
6 h 50 m	64	0,7	4	6 h. 45 m. Injection von 5 ccm 2 proc. Harnstofflösung + 5 ccm physiolog. NaCl-Lösung. bis 6 h. 46.
6 h 55 m	70	1,0	4	
7 h — m	71,5	1,3	4	
7 h 5 m	72,5	2,2	4	
7 h 10 m	70	2,2	4	
7 h 15 m	70	2,4	5	
7 h 20 m	78,5	2,2	4	
7 h 25 m	70,5	2,6	5	
7 h 30 m	68	1,3	5	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
7 h 35 m	70,5	0,8	3	7 h. 30 m. Injection von 2 ccm 2 proc. Harnstofflösung (kein Zusatz von physiolog. NaCl-Lösung) bis 7 h. 32 m. (37° C.)
7 h 40 m	72,5	0,8	4	
7 h 45 m	72,5	0,9	4	
7 h 50 m	72,5	1,0	4	
7 h 55 m	74,5	0,8	4	
8 h — m	73	1,0	3	
8 h 5 m	74,5	0,6	3	8 h. Injection von 5 ccm 2proc. Harnstofflösung + 5 ccm physiolog. NaCl-Lösung bis 8 h. 1 m.
8 h 10 m	74	1,0	4	
8 h 15 m	74	0,9	4	
8 h 20 m	74,5	0,8	3	
8 h 25 m	77,5	0,8	3	Kein Eiweiss.
8 h 30 m	69,5	0,6	3	
8 h 35 m	78,5	0,8	3	
8 h 40 m	78	1,0	3	
8 h 45 m	81	0,6	4	Versuch wird abgebrochen.

Man sieht, dass der Harnstoff die Diurese in der ersten Hälfte der Versuchsdauer ziemlich erhöht und längere Zeit auf dieser Höhe erhalten hat, und zwar Hand in Hand mit einer Steigerung des Blutdrucks.

Dass dies letztere aber durchaus nicht die alleinige Bedingung ist, durch welche die Erhöhung der Diurese zu Stande kommt, wird sich in den späteren Versuchen zeigen, die mit concentrirten Lösungen angestellt wurden, und aus welchen hervorging, dass gerade das Maximum der Wirkung — gleich nach der Injection — von einem beträchtlichen Sinken des Blutdrucks begleitet war, der dann allerdings langsam wieder zu seiner früheren Höhe anstieg.

13. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen.
3 h 50 m	74,5	0,3	3	Beginn 3 h. 45 m.
3 h 55 m	79	0,6	4	Normal.
4 h — m	87	0,6	4	
4 h 5 m	82	0,6	4	
4 h 10 m	89,5	1,7	4	4 h. 5 m. Injection von 5 ccm 2 proc. Harnsofflösung + 5 ccm phys. NaCl-Lösung (37° C.) bis 4 h. 6 m.
4 h 15 m	89,5	1,4	4	
4 h 20 m	89	1,4	5	
4 h 25 m	91	1,2	4	
4 h 30 m	87	1,4	4	
4 h 35 m	88,5	2,0	5	
4 h 40 m	88	1,6	4	
4 h 45 m	82	1,5	4	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 50 m	80,5	2,4	5	4 h. 45 m. Injection wie oben.
4 h 55 m	77	1,7	4	
5 h — m	80,5	1,7	4	
5 h 5 m	79	1,1	2	
5 h 10 m	78	1,2	4	
5 h 15 m	80	1,5	4	
5 h 20 m	80,5	1,3	4	
5 h 25 m	81	1,4	3	
5 h 30 m	82,5	1,2	2	
5 h 35 m	81	1,2	2	
5 h 40 m	83,5	1,9	4	5 h. 35 m. Injection von 2 ccm 2 proc. Harnstofflösung (ohne Zusatz von physiolog. NaCl-Lösung) bis 5 h. 36 m.
5 h 45 m	83	1,6	4	
5 h 50 m	86,5	1,2	4	
5 h 55 m	85	1,4	3	
6 h — m	88,5	1,3	3	5 h. 55 m. Injection wie oben bis 5 h. 56 m.
6 h 5 m	88	1,6	4	
6 h 10 m	88	1,1	3	6 h. 5 m. Inject. von 2 ccm. 2 proc. Atropin sulphur. bis 6 h. 6 m.
6 h 15 m	58,5	0,6	3	
6 h 20 m	61	0,2	3	
6 h 25 m	69	0,1	3	Versuch wird abgebrochen.

Der Versuch zeigt die nämlichen Erscheinungen, wie der vorhergehende. Die Wirkung des am Ende des Versuchs injicirten Atrop. sulphur. ist dieselbe wie früher, d. h. Einschränkung der Secretion. Doch bringt es hier schon im Anfang seiner Wirkung eine Verminderung der Diurese ohne Absinken des Blutdrucks zu Stande.

Im Folgenden bringe ich mehrere Versuche, die mit 4 proc. Harnstofflösung angestellt wurden. Diese Lösung war durch Zusatz der entsprechenden Menge NaCl isotonisch gemacht.

14. Versuch. Kaninchen von 2,5 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
3 h 45 m	60	0,8	4	Beginn 3 h. 40 m. Normal.
3 h 50 m	58	0,3	4	
3 h 55 m	58	0,3	3	
4 h — m	57	0,5	3	
4 h 5 m	58,5	0,8	5	4 h. — m. Injection von 10 ccm 4 proc. Harnstofflösung (100 Aq. dest. + 4 g Harnstoff + 0,6 g NaCl) bei 37° C. bis 4 h. 2 m.
4 h 10 m	63	0,9	6	
4 h 15 m	67,5	1,2	6	
4 h 20 m	61	1,5	4	
4 h 25 m	55,5	1,5	3	
4 h 30 m	59	2,1	3	
4 h 35 m	62	1,7	4	
4 h 40 m	61	1,2	3	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 45 m	62,5	0,7	4	
4 h 50 m	61,5	0,4	4	
4 h 55 m	65	0,6	3	
5 h — m	60	0,7	4	
5 h 5 m	67	3,2	4	5 h. — m. Injection wie oben bis 5 h. 2 m.
5 h 10 m	64	3,0	3	
5 h 15 m	66	1,2	4	
5 h 20 m	65,5	2,0	3	
5 h 25 m	67	2,0	4	
5 h 30 m	66	1,9	4	
5 h 35 m	66,5	1,7	2	
5 h 40 m	67,5	1,7	3	
5 h 45 m	71	2,6	3	
5 h 50 m	75	3,0	5	
5 h 55 m	69	1,1	3	
6 h — m	72	1,0	4	
6 h 5 m	73,5	1,5	3	
6 h 10 m	75	1,4	4	Versuch wird abgebrochen.

Die stärkere Concentration macht sich hier schon bemerklich, namentlich in dem Zeitabschnitt von 5 h. bis zum Ende des Versuches. Der folgende Versuch wird dies noch deutlicher zeigen.

15. Versuch. Kaninchen von 1,75 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h — m	67	0,5	5	Beginn 3 h. 55 m.
4 h 5 m	70	0,5	5	
4 h 10 m	72	0,3	5	Normal.
4 h 15 m	70,5	0,7	5	
4 h 20 m	67,5	1,2	6	4 h. 15 m. Injection von 10 ccm 4 proc. Harnstofflösung (100 Aq. dest. + 4 g Harnstofflösung + 0,7 g NaCl) Temp. 37° C. Bis 4 h. 16. m.
4 h 25 m	73,5	1,0	5	
4 h 30 m	73,5	0,8	5	
4 h 35 m	75	0,8	5	
4 h 40 m	76	0,6	5	
4 h 45 m	71	2,3	4	
4 h 50 m	75	1,0	5	
4 h 55 m	72	1,1	4	
5 h — m	74,5	0,6	4	
5 h 5 m	71	0,6	4	
5 h 10 m	71	0,6	4	
5 h 15 m	69,5	0,6	4	4 h. 40 m. Injection wie oben bis 4 h. 46 m.
5 h 20 m	73,5	0,6	4	
5 h 25 m	71	0,7	4	
5 h 30 m	73	0,7	4	
5 h 35 m	73,5	0,7	4	
5 h 40 m	72,5	0,8	4	
5 h 45 m	73,5	0,7	4	
5 h 50 m	72	0,8	4	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
5 h 55 m	75,5	2,7	4	5 h. 50 m. Injection wie oben bis 5 h. 51 m.
6 h — m	75	1,6	4	
6 h 5 m	64,5	0,8	4	
6 h 10 m	73	1,2	4	Versuch wird abgebrochen.

Die Injection brachte gleich in den ersten 5 Minuten das Maximum der Harnstoffwirkung hervor und hielt während 3/4 Stunden die Diurese auf einer die Norm übersteigenden Höhe (4 h. 45 m. bis 5 h. 50 m.).

Einen weit grösseren Effect, der sich auch über eine längere Dauer verfolgen liess, zeigt der nächste Versuch, bei welchem allerdings die maximalen Wirkungen erst nach der 2. Injection auftraten.

16. Versuch. Kaninchen von 2,2 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 15 m	66	0,1	3	Beginn 4 h. 10 m.
4 h 20 m	66	0,2	4	
4 h 25 m	69	0,2	5	
4 h 30 m	71,5	0,2	4	Normal.
4 h 35 m	67	0,2	6	
4 h 40 m	67,5	0,2	5	
4 h 45 m	69,5	0,2	5	
4 h 50 m	72	0,2	5	
4 h 55 m	81	1,1	4	4 h. 50 m. Injection von 10 ccm 4 proc. Harnstofflösung (4 g Harnstofflösg. + 0,6 g NaCl + 100 Aq. dest.) bei 37° C. bis 4 h. 51 m.
5 h — m	72	0,6	3	
5 h 5 m	69	0,4	4	
5 h 10 m	73	0,2	4	
5 h 15 m	71	0,6	4	
5 h 20 m	74	3,6	4	5 h. 15 m. Injection wie oben bis 5 h. 16 m.
5 h 25 m	73	1,5	4	
5 h 30 m	70	1,0	4	
5 h 35 m	70	0,8	4	
5 h 40 m	72	0,8	4	
5 h 45 m	71	0,5	4	
5 h 50 m	73	0,4	4	
5 h 55 m	75	0,4	4	
6 h — m	80	3,4	4	5 h. 55 m. Injection wie oben bis 5 h. 56 m.
6 h 5 m	77	1,2	4	
6 h 10 m	78	1,0	4	
6 h 15 m	73	0,6	4	
6 h 20 m	76	0,7	4	
6 h 25 m	78	5,0	4	6 h. 20 m. Injection wie oben bis 6 h. 21 m.
6 h 30 m	74	1,6	3	
6 h 35 m	74	1,3	4	
6 h 40 m	77	1,3	3	
6 h 45 m	80	0,8	3	
6 h 50 m	79	0,8	4	
6 h 55 m	78	0,7	4	
7 h — m	72,5	0,7	3	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
7 h 5 m	72	3,4	4	
7 h 10 m	73	1,8	3	
7 h 15 m	74	1,3	4	7 h. — m. Injection wie oben bis 7 h. 1 m.
7 h 20 m	74,5	1,0	3	
7 h 25 m	76	0,9	3	
7 h 30 m	75	0,5	3	
7 h 35 m	69	3,6	4	7 h. 30 m. Injection wie oben bis 7 h. 31 m.
7 h 40 m	71	1,8	4	
7 h 45 m	70	1,4	3	
7 h 50 m	74	1,0	4	Versuch wird abgebrochen.

Nachdem sich durch eine Reihe dieser Versuche jedesmal herausgestellt hatte, dass mit steigender Concentration die Diurese stieg und diese Wirkung auch längere Zeit anhielt, ging ich gleich zu einer stärkeren Concentration über, zu der von 20 Proc.

Auch bei diesen Versuchen wurde jedesmal auf Eiweiss untersucht, doch jedesmal mit negativem Erfolg.

Nachfolgend theile ich zwei dieser Versuche (17 und 18) mit.

17. Versuch. Kaninchen von 2,8 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
6 h 50 m	77	0,15	4	Beginn 6 h. 45 m.
6 h 55 m	78	0,3	4	
7 h — m	80,5	0,3	5	Normal.
7 h 5 m	80,5	0,3	5	
7 h 10 m	86,5	0,3	5	
7 h 15 m	90	0,6	5	7 h. 10 m. Injection von 2 ccm 20 proc. Harnstofflösung bei 37° C. bis 7 h. 11 m.
7 h 20 m	88,5	0,4	4	
7 h 25 m	91	0,4	5	
7 h 30 m	90	0,4	5	
7 h 35 m	85	0,3	5	
7 h 40 m	89	0,9	5	7 h. 35 m. Injection wie oben bis 7 h. 36 m.
7 h 45 m	83,5	0,3	5	
7 h 50 m	81	8,6	5	
7 h 55 m	89,5	3,4	5	
8 h — m	93,5	2,6	4	
8 h 5 m	90	2,0	5	
8 h 10 m	88,5	1,8	5	
8 h 15 m	85	1,6	4	
8 h 20 m	84	1,8	5	7 h. 45 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung wie oben bis 7 h. 46 m.
8 h 25 m	85	1,8	5	
8 h 30 m	84,5	1,6	5	
8 h 35 m	86,5	1,6	5	
8 h 40 m	84	1,5	4	
8 h 45 m	85	1,3	5	
8 h 50 m	84	1,4	5	
8 h 55 m	87,5	1,1	5	Versuch wird abgebrochen.

18. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 40 m	71,5	0,2	3	Beginn 4 h. 35 m.
4 h 45 m	65	1,0	5	
4 h 50 m	61	1,2	5	Normal.
4 h 55 m	74	1,0	3	
5 h — m	63	3,0	3	
5 h 5 m	66	3,2	3	
5 h 10 m	71	6,0	3	5 h. 5 m. Inject. von 10 ccm physiolog. NaCl-Lösung bei 37° C. bis 5 h. 6 m.
5 h 15 m	68	2,6	1	
5 h 20 m	65	2,6	3	
5 h 25 m	70	2,0	3	
5 h 30 m	72	5,0	1	5 h. 25 m. Injection von 10 ccm 2 proc. Harnstofflösung bei 37° C. bis 5 h. 26 m. (0,2 g).
5 h 35 m	76	1,2	3	
5 h 40 m	72	1,1	2	
5 h 45 m	79	1,6	1	
5 h 50 m	77,5	2,6	2	5 h. 45 m. Injection von 2 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 5 h. 46 m. (0,4 g).
5 h 55 m	73	1,0	3	
6 h — m	79,5	1.2	3	
6 h 5 m	84	1,2	2	
6 h 10 m	84	1,2	2	
6 h 15 m	80,5	10,0	4	6 h. 10 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 6 h 11 m. (= 2 g).
6 h 20 m	83	5,2	2	
6 h 25 m	87	2,2	3	
6 h 30 m	83	3,0	3	
6 h 35 m	90,5	2,4	2	
6 h 40 m	91	1,4	3	
6 h 45 m	93	2,2	3	Versuch wird abgebrochen.

Die Injection von physiologischer NaCl-Lösung hatte hier einen grösseren Effect, als die von 10 ccm 2 proc. Harnstofflösung. Bei der nachfolgenden Injection von Harnstoff, die das Doppelte betrug (0,4 g), sank die Diurese noch mehr; trotz günstigerer Blutdruckverhältnisse.

Erst bei der 3. Injection von Harnstofflösung, bei der 2 g Harnstoff, also die 5 fache Menge der vorhergehenden, zur Verwendung kam, reagirte das Thier mit einer Harnfluth und zeigte eine halbe Stunde lang eine erhöhte Diurese. Eiweiss wurde nicht nachgewiesen, dagegen forderte die grosse Menge und helle Beschaffenheit des Urins auf, eine Prüfung auf Zucker vorzunehmen, zumal schon durch eine Arbeit von Jacobj[1]) sich die Thatsache herausgestellt hatte, dass eine starke Vermehrung der Harnsecretion durch ein Diureticum — in seinem Falle war es Coffeïnsulphosäure — gleichzeitig ein Auftreten von Zucker im Gefolge hatte.

In meinem oben angeführten Versuch fanden sich 4/10 Proc. Zucker,

1) „Ueber künstlichen Nierendiabetes. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie. Bd. XXXV. S. 213. 1895.

da ich aber die normaler Weise gelieferte Harnmenge nicht auf Zucker untersucht hatte, so blieb es in diesem Falle unbestimmt, ob die Ausscheidung des Zuckers auf Rechnung der Harnstoffinjection zu setzen war. In jedem der folgenden Versuche stellte ich nun immer fest, dass der normale Urin zuckerfrei war, und bestimmte den sich jedesmal einstellenden Zuckergehalt bei Erhöhung der Diurese nach Harnstoffinjection. Dass die Zuckerausscheidung nicht etwa durch das zur Narkose angewandte Chloralhydrat hervorgerufen war, hat Jacobj in seiner oben citirten Arbeit bereits dadurch gezeigt, dass die Zuckerausscheidung auch dann vorhanden war, wenn das Thier überhaupt kein Narcoticum erhielt.

Die in der citirten Arbeit gewonnene Erfahrung, dass die Diurese mit Zuckerausscheidung um so reichlicher ist, wenn vornehmlich die Thiere mit Rüben gefüttert waren, war auch bei den von mir angestellten Versuchen zutreffend, indem die Thiere beinahe ausschliesslich dieses Futter erhalten hatten.

Es drängte also Alles dazu, diese Zuckerausscheidung, die sich gleichzeitig mit Anwachsen der Diurese einstellte, als einen Nierendiabetes aufzufassen, wie dies Jacobj gethan hat.

Zunächst will ich noch 2 weitere Versuche anführen.

19. Versuch. Kaninchen von 2,2 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 10 m	65	0,5	4	Beginn 4 h. 5 m.
4 h 15 m	64	0,4	3	Normal. Kein Zucker.
4 h 20 m	65,5	0,4	3	
4 h 25 m	65	0,6	4	
4 h 30 m	68,5	0,7	5	4 h. 25 m. Inject. von 10 ccm physiolog. NaCl-Lösung bei 37° C. bis 4 h. 26 m.
4 h 35 m	63,5	0,7	4	
4 h 40 m	78	0,8	5	
4 h 45 m	73	0,7	4	
4 h 50 m	69,5	3,0	5	4 h. 45 m. Injection von 10 ccm 4 proc. Harnstofflösung bis 4 h. 46 m.
4 h 55 m	66	1,6	4	
5 h — m	67,5	2,0	3	
5 h 5 m	69	1,9	3	
5 h 10 m	68,5	1,3	3	
5 h 15 m	69	1,4	4	
5 h 20 m	67,5	1,1	4	
5 h 25 m	69,5	1,0	4	
5 h 30 m	70	0,7	3	
5 h 35 m	68,5	2,7	3	5 h. 30 m. Injection von 2 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 5 h. 31 m.
5 h 40 m	72	1,0	3	
5 h 45 m	74,5	1,1	4	
5 h 50 m	76,5	0,8	3	
5 h 55 m	78,5	1,0	4	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
6 h — m	58,5	10,1	4	5 h. 55 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 5 h. 56 m.
6 h 5 m	78,5	4,0	3	
6 h 10 m	82	3,0	3	
6 h 15 m	81,5	3,4	3	
6 h 20 m	82	2,6	3	Zucker 1/2 Proc. nm 6 h. 3/5 Proc. in den folgenden Abschnitten.
6 h 25 m	86	2,2	3	
6 h 30 m	88	1,6	3	
6 h 35 m	88	1,9	3	
6 h 40 m	87,5	1,8	3	Versuch wird abgebrochen.

20. Versuch. Kaninchen von 2,2 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Bemerkungen
4 h 25 m	70	1,5	3	Beginn 4 h. 20 m.
4 h 30 m	69,5	1,3	3	
4 h 35 m	68,5	1,5	4	Normal. Kein Zucker.
4 h 40 m	72,5	1,1	3	
4 h 45 m	73,5	1,4	3	
4 h 50 m	77,5	1,4	4	5 h. 45 m. Inject. von 10 proc. physiolog. NaCl-Lösung bei 37° C. bis 5 h. 46 m.
4 h 55 m	77	1,5	4	
5 h — m	76,5	1,0	3	
5 h 5 m	78,5	1,1	4	
5 h 10 m	81,5	0,9	4	
5 h 15 m	80,5	0,7	3	
5 h 20 m	79,5	4,3	4	5 h. 15 m. Injection von 10 ccm 4 proc. Harnstofflösung bei 37° C. bis 5 h. 16 m.
5 h 25 m	81	2,1	3	
5 h 30 m	84	1,5	3	
5 h 35 m	83,5	1,3	3	1,2 Proc. Zucker.
5 h 40 m	85	1,2	4	
5 h 45 m	65	1,3	3	
5 h 50 m	72,5	0,9	3	
5 h 55 m	86	4,8	4	5 h. 50 m. Injection von 2 ccm 20 proc. Harnstofflösung bei 37° C. bis 5 h. 51 m.
6 h — m	89,5	1,7	3	
6 h 5 m	84	1,1	4	0,9 Proc. Zücker.
6 h 10 m	83	1,1	3	
6 h 15 m	62,5	8,4	4	6 h. 10 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bei 37° C. bis 6 h. 11 m.
6 h 20 m	81	5,3	3	
6 h 25 m	80,5	4,0	3	1,0 Proc. Zucker.
6 h 30 m	82	3,0	3	
6 h 35 m	87	1,5	3	
6 h 40 m	89	1,8	3	Versuch wird abgebrochen.

Wie dieser Versuch zeigt, bewirkt auch schon eine 4 proc. Harnstofflösung ein Auftreten von Zucker. Es zeigt sich nach der letzten Injection deutlich, wie mit einem Nachlassen der Diurese auch ein solches der Zuckerausscheidung verbunden ist.

Bei der Auffassung dieser Zuckerausscheidung als Nierendiabe-

tes lag es nun nahe, nach eingetretener Erhöhung der Diurese und nachgewiesenem Zuckergehalt das antidiuretisch wirkende Atropin zu injiciren und festzustellen, ob mit Herabsetzung der Diurese auch der Zuckergehalt sich verminderte oder der Zucker ganz aus dem Harne verschwand. Bei den nun angeführten Versuchen geschah die Zuckerbestimmung wie in allen vorherigen Versuchen mit der Kupfermannitlösung. Die Harnmengen, die bei maximaler Wirkung des Harnstoffs abgesondert wurden, fing ich für sich auf und bestimmte besonders den Zuckergehalt, während ich die Harnmengen, die abgesondert wurden, als die Diurese schon nachliess, zusammenschüttete und den Zuckergehalt der Gesammtmenge bestimmte. Desgleichen wurde jedesmal zwischen je 2 Injectionen der Harn auf Eiweiss geprüft.

21. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
3 h 55 m	56,5	0,5	4			Beginn 3 h. 50 m.
4 h — m	51,5	0,2	4			
4 h 5 m	50,5	0,2	4			
4 h 10 m	51	0,3	4			
4 h 15 m	53,5	0,3	4	0	0	Normal.
4 h 20 m	53,5	0,3	3			
4 h 25 m	53,5	0,4	3			
4 h 30 m	73,5	0,2	4			
4 h 35 m	83	0,1	4			
4 h 40 m	91	0,7	3			4 h. 35 m. Inject. von 10 ccm 20 proc.
4 h 45 m	82	1,0	3			Harnstofflös. bei 37° C. bis 4 h. 38 m.
4 h 50 m	90,5	1,6	3	3/10	Spur	
4 h 55 m	89,5	2,3	4			
5 h — m	89	1,6	4			
5 h 5 m	42,5	0,3	4			5 h. — m. Injection von 2 ccm 2 proc.
5 h 10 m	49	0,3	4	1/10	—	Atrop. sulphur. bis 5 h. 1 m.
5 h 15 m	53	0,7	3			
5 h 20 m	55	0,7	4			
5 h 25 m	51	5,2	4	2/10	Spur	5 h. 20 m. Inj. von 10 ccm 20 proc.
5 h 30 m	79,5	2,0	4	2/10		Harnstofflösung bis 5 h. 21 m.
5 h 35 m	54	0,6	3			5 h. 30 m. Injection von 2 ccm 2 proc.
5 h 40 m	57	0,9	4	0	0	Atrop. sulphur. bis 5 h. 31 m.
5 h 45 m	61	1,5	4			
5 h 50 m	61	8,2	3	2/10		5 h. 45 m. Inject. von 10 ccm 20 proc.
5 h 55 m	84	4,2	3		0	Harnstofflösung (37° C.) bis 5 h. 46 m.
6 h — m	86	2,0	3	2/10		
6 h 5 m	53	0,6	3			6 h. — m. Injection von 2 ccm 2 proc.
6 h 10 m	57,5	0,9	3	0	0	Atrop. sulphur. bis 6 h. 1 m.
6 h 15 m	60,5	0,9	3			
6 h 20 m	49,5	11,2	3	1/10	Spur	6 h. 15 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 6 h. 17 m.
6 h 25 m	54	2,2	3	0	0	6 h. 20 m. Inj. von 2 ccm 2 proc. Atrop.
6 h 30 m	56,5	1,6	3			sulph. bis 6 h. 21 m. Vers. wird abgebr.

Wie vermuthet war, verschwand der Zucker nach Injection von Atrop. sulphur. oder wurde wenigstens bei der Injection um 5 h. von $^3/_{10}$ Proc. auf $^1/_{10}$ Proc. herabgedrückt.

Die folgenden Versuche bieten die nämliche Erscheinung.

22. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
4 h 20 m	78,5	0,8	3	0	0	Beginn 4 h. 15 m. Normal.
4 h 25 m	73,5	0,9	4			
4 h 30 m	75	1,0	4			
4 h 35 m	78	0,8	3			
4 h 40 m	78	0,7	4			
4 h 45 m	74	3,7	4	$^2/_{10}$	0	4 h 40 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflös. bei 37° C. bis 4 h. 42 m.
4 h 50 m	83	2,2	3			
4 h 55 m	53	0,9	3	0	0	4 h. 50 m. Injection von 2 ccm 2 proc. Atrop. sulphur. bis 4 h. 51 m.
5 h — m	75,5	1,6	3			
5 h 5 m	78	1,7	4			
5 h 10 m	74,5	0,9	4			
5 h 15 m	72	0,5	3			
5 h 20 m	63	5,4	3	$^1/_{10}$	Spur	5 h. 15 m. Inj. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bei 37° C. bis 5 h. 16 m.
5 h 25 m	87	1,7	3			
5 h 30 m	63	0,9	3	0	0	5 h. 25 m. Injection von 2 ccm 2 proc. Atrop. sulphur. bis 5 h. 26 m.
5 h 35 m	83	0,9	3			
5 h 40 m	86,5	0,5	3			
5 h 45 m	57	2,6	3	$^1/_{10}$	0	5 h. 40 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 5 h. 41 m.
5 h 50 m	62,5	0,6	3			
5 h 55 m	66	0,9	3			
6 h — m						Versuch wird abgebrochen.

Hier verschwand der Zucker gänzlich nach jeder Atropininjection.

23. Versuch. Kaninchen von 2,45 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
5 h 30 m	64,5	0,3	4	0	0	Beginn 5 h. 25 m. Normal.
5 h 35 m	72,5	0,3	4			
5 h 40 m	76,5	0,3	4			
5 h 45 m	81,5	0,4	4			
5 h 50 m	79	3,0	4	$^1/_2$	Spur	5 h. 45 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösg. bei 37° C. bis 5 h. 46 m.
5 h 55 m	92	1,2	4			
6 h — m	91	2,0	4			
6 h 5 m	92,5	1,4	4			
6 h 10 m	89	8,4	4	$^3/_{10}$	Spur	6 h. 5 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösg. bei 37° C. bis 6 h. 7 m.
6 h 15 m	94,5	4,2	4	$^1/_{10}$		

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
6 h 20 m	57,5	1,0	4	0	0	6 h. 15 m. Injection von 2 ccm 2 proc. Atrop. sulphur. bis 6 h. 16 m.
6 h 25 m	70,5	2,0	1			
6 h 30 m	75	1,9	4	0		
6 h 35 m	84,5	1,0	4			
6 h 40 m	87,5	2,0	4	0		
6 h 45 m	82,5	8,0	4	1/10	Spur	6 h. 40 m. Inject. von 10 ccm 20proc. Harnstofflösung bis 6 h. 42 m.
6 h 50 m	89,5	3,0	4			
6 h 55 m	89,5	3,0	4			
7 h — m	61,5	0,9	4	0	0	6 h. 55 m. Injection von 2 ccm 2 proc. Atrop. sulphur. bis 6 h. 56 m. Versuch wird abgebrochen.
7 h 5 m	74,5	2,5	4			
7 h 10 m	83,5	2,2	4			

Bei der Injection 6 h. 5 m. sieht man, wie der höheren Diurese von 8,4 ccm auch der höhere Zuckergehalt zukommt (3/10 Proc.); als in den nächsten 5 Minuten die Diurese auf die Hälfte (4,2 ccm) sank, nahm entsprechend auch der Zuckergehalt ab (1/10 Proc.).

Bei allen bis jetzt angeführten Versuchen zeigte sich, das der Zuckergehalt des Harns nach der ersten Injection von Harnstoff stets am höchsten war, im Laufe des Versuchs aber nicht mehr diese Höhe erreichte, selbst wenn die Diurese bei den nachfolgenden Injectionen von Harnstoff die erste weit übertrafen, weil der disponibele Zucker ausgeschieden war.

Der nächste Versuch zeigt, wie nach einer Injection der Zuckergehalt entsprechend der Harnmenge wechselt (5 h. 55 m. bis 6 h. 10 m.).

24. Versuch. Kanininchen von 1,95 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
5 h 25 m	69,5	0,1	4	0	0	Beginn 5 h. 20 m.
5 h 30 m	57	0,3	4			
5 h 35 m	55,5	0,3	4			
5 h 40 m	60,5	0,7	3			
5 h 45 m	53	0,3	3			
5 h 50 m	56	0,4	3			
5 h 55 m	55,5	0,5	3			
6 h — m	51,5	1,6	4	1/10	0	5 h. 55 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 5 h. 56 m.
6 h 5 m	88	13,2	3	4/10		
6 h 10 m	69	11,4	4	2/10		
6 h 15 m	21	0,3	3	0	0	6 h. 10 m. Injection von 2 ccm 2 proc. Atrop. sulphur. bis 6 h. 11 m.
6 h 20 m	36	0,4	3			
6 h 25 m	37,5	0,5	3			
6 h 30 m	40,5	0,5	3			
6 h 35 m	41,5	0,4	4			

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
6 h 40 m	48	4,2	3			6 h. 35 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bis 6 h. 36 m.
6 h 45 m	57	1,4	3			
6 h 50 m	57	1,3	4	1/10	0	
6 h 55 m	57	1,2	4			
7 h — m	58,5	1,2	3			
7 h 5 m	25	0,8	3	0	0	7 h — m. Injection von 2 ccm 2 proc. Atrop. sulphur. bis 7 h 1 m.
7 h 10 m	45,5	1,4	3			Versuch wird abgebrochen.

Im Folgenden führe ich 2 Versuche an, bei welchen eine 0,5 procentige Atropinlösung zur Verwendung kam, und durch welche der Zucker nicht ganz aus dem Harn verschwand, sondern noch in Spuren nachzuweisen war.

25. Versuch. Kaninchen von 1,7 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
5 h — m	68,5	0,2	4			Beginn 4 h. 55 m.
5 h 5 m	66	0,2	3			
5 h 10 m	67,5	0,4	4			
5 h 15 m	69	0,3	4	0	0	
5 h 20 m	70	0,3	3			
5 h 25 m	71,5	0.3	4			
5 h 30 m	71	0,3	3			
5 h 35 m	52,5	2,6	4			5 h. 30 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung (37° C.) bis 5 h. 32 m.
5 h 40 m	74	2,0	3	3/10	Spur	
5 h 45 m	80	2,4	3			
5 h 50 m	80,5	1,9	4			
5 h 55 m	78	1,0	4			5 h. 50 m. Injection von 1 ccm 0,5 proc. Atrop. sulphur. bis 5 h. 52 m.
6 h — m	80	1,3	4	Spur	0	
6 h 5 m	84	1,2	4			
6 h 10 m	82,5	1,0	3			
6 h 15 m	82,5	1,0	4			
6 h 20 m	86	1,1	4			
6 h 25 m	85	1,2	4			
6 h 30 m	77	0,7	4			6 h. 25 m. Injection von 1 ccm 0,5 proc. Atrop. sulphur. bis 6 h. 26 m.
6 h 35 m	83	1,0	4	Spur	0	
6 h 40 m	86,5	1,3	4			
6 h 45 m	75	0,6	4			6 h. 40 m. Inject. von 2 ccm Atrop. sulphur. 0.5 Proc. bis 6 h. 43 m.
6 h 50 m	81,5	1,0	4			
6 h 55 m	79	1,2	4			
7 h — m	85	1,1	3			
7 h 5 m	87	0,9	4			Versuch wird abgebrochen.

Eine Menge von 5 mg Atrop. sulphur. genügten also noch nicht, um den Zucker verschwinden zu machen.

Auch der folgende Versuch zeigt dies.

26. Versuch. Kaninchen von 1,4 kg Körpergewicht.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Harnm. in 5 Min.	Puls in 1 Sec.	Zucker in Proc.	Eiweiss	Bemerkungen
5 h — m	85	0,7	5	0	0	Beginn 4 h. 55 m.
5 h 5 m	84	0,8	5			
5 h 10 m	87	0,7	4			Normal.
5 h 15 m	86	0,9	4			
5 h 20 m	88	0,7	4			
5 h 25 m	83	0,8	4			
5 h 30 m	68	7,4	4	2/10	0	5 h. 25 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung bei 37° C. bis 5 h. 28 m.
5 h 35 m	90	4,0	4			
5 h 40 m	91	2,2	4			
5 h 45 m	89	2,2	4			
5 h 50 m	78	1,3	4	1/10	0	5 h. 45 m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. 0,5 Proc. bis 5 h. 46 m.
5 h 55 m	91	1,9	4			
6 h — m	93	1,3	4			
6 h 5 m	95	1,0	3			
6 h 10 m	97	1,1	4			
6 h 15 m	99	0,7	4			
6 h 20 m	101	1,0	4			
6 h 25 m	100	0,8	4			
6 h 30 m	99,5	0,9	3			
6 h 35 m	103	0,8	4			
6 h 40 m	102	0,6	4			
6 h 45 m	55,5	2,2	3	2/10	0	6 h. 40 m. Inject. von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung (37° C.) bis 6 h. 41 m.
6 h 50 m	98	6,0	3			
6 h 55 m	103	6,2	3			
7 h — m	106	3,2	3			
7 h 5 m	85	1,3	3	Spur	0	7 h. — m. Inject. von 1 ccm Atrop. sulphur. 0,5 Proc. bis 7 h. 5 m.
7 h 10 m	94	1,5	3			
7 h 15 m	96	1,4	3			
7 h 20 m	97,5	1,3	3			
7 h 25 m	97	1,2	3			
7 h 30 m	101	1,0	3			Versuch wird abgebrochen.

Bei einigen dieser Versuche, die ich nicht besonders aufführen will, zeigte das Thier einen geringen Zuckergehalt, ohne dass ihm Harnstoff injicirt worden war, nie mehr als 1/10 Proc. Dieser Zuckergehalt stieg aber dann nach der ersten Injection gleich bedeutend und der weitere Verlauf des Versuchs zeigte dieselben Erscheinungen wie alle früheren.

Im Anschluss an diese Resultate will ich noch eine Arbeit von Bock und Hoffmann[1]) erwähnen, welche nach Injection von 1 Proc. Kochsalzlösung in grossen Quantitäten (500 ccm und mehr) in das periphere Ende einer Arterie (Femoralis oder Carotis) beim Kaninchen eine reichliche Urinsecretion erzielten und constant dabei Zucker

1) Ueber eine neue Entstehungsweise von Melliturie. Archiv f. Anatomie, Physiologie. 1871. S. 550.

nachweisen konnten, dessen Menge anfangs gering war, dann aber rasch zu einem gewissen Maximum anwuchs.

Die Zeit, nach welcher bei ihren Versuchen zuerst Zucker auftrat, war wechselnd, doch musste immer zuerst Polyurie erzielt sein. Nur bei sehr schnellem Einlauf grösserer Mengen Kochsalzlösung (100 ccm in den ersten 5 Minuten) traten Polyurie und Zuckerausscheidung so schnell nach einander ein, dass man glauben konnte, das Thier habe den Zucker gleich ausgeschieden.

Bei vorsichtigem Einströmen (25—30 ccm in 5 Minuten) dauert es wenigstens 20 Minuten, oft 1 Stunde, bis sich Zucker nachweisen liess.

Bei länger dauerndem Einfliessen verschwand der Zuckergehalt schliesslich nachdem er eine Zeit vorher schon minimal geworden war.

Die Leber dieser Thiere wurde jedesmal frei von Zucker und Glycogen gefunden, wenn der Urin schon mehr oder weniger lang keinen Zucker mehr enthielt.

Sehr geringe Mengen fanden sich in der Leber, wenn der Urin schon geringe Mengen enthielt.

Von vornherein hätte man bei diesen Versuchen an eine einfache Ausspülung der Leber zu denken als Ursache der Zuckerausscheidung. Doch sagen die Autoren selbst, dass auch eine Reizung nervöser Centren durch Erhöhung des Blutdrucks oder Verdünnung des Serums den Anstoss gegeben haben könne.

XXIX.

Aus dem physiologischen Institut und der med. Klinik in Jena.

Ueber die Wirkungen von Albumosen verschiedener Herkunft, sowie einiger diesen nahestehender Substanzen.

Von

L. Krehl und M. Matthes.

(Mit 4 Curven.)

Die Albumosen und einige andere diesen nahe stehende Eiweissderivate, wie z. B. das Histon, haben in der letzten Zeit mehrfach das Interesse der Physiologen und Pathologen in Anspruch genommen. Wir erinnern nur an die Kühne'sche Analyse des Tuberkulins und an die neueren Arbeiten über Blutgerinnung, die seitens der Kossel-schen Schule veröffentlicht wurden.

Auch wir haben theils unabhängig von einander, theils gemeinsam in früheren Arbeiten uns mehrfach bereits mit diesen Körpern beschäftigt und namentlich die Wirkungen derselben auf den gesunden und inficirten Organismus, sowie ihre Beziehungen zum Fieber zu studiren versucht.

Bei diesen Versuchen haben sich nun einige Fragestellungen unmittelbar ergeben, die in unseren früheren Arbeiten bereits angedeutet sind und deren möglichst vollkommene Beantwortung der Zweck dieser Arbeit sein soll.

Wir hatten nachweisen können, dass derartige Körper, namentlich wenn dieselben eine gewisse Hydrationsstufe erreicht haben, fiebererregend wirken, und zwar in verschiedener Art diese Wirkung, die der eine von uns mit der des Tuberculins verglichen hat, äussern. Es waren in dieser Richtung bisher aber nur die Albumosen des Fibrins untersucht und es war nun zunächst zu entscheiden, ob nur diese oder auch die aus einem anderen Ausgangsmaterial entstandenen Hydrationsproducte diese auffälligen Reactionen hervorzubringen im Stande seien, mit anderen Worten: ob diese Wirkungen überhaupt allen Albumosen bestimmter Hydrationsstufe, welche sich unseren Differenzirungsreagentien gegenüber gleich verhalten, eigen seien.

Andrerseits hatten eine Reihe andrerorts veröffentlichter Versuche über die febrile Albumosurie [1]) uns gelehrt, dass im Harn Fiebernder gelegentlich histonartige Körper vorkommen, und deswegen musste natürlich auch das Histon, sowie die Verbindung mit Nucleoalbumin, in welcher es in der Zelle auftritt, das Nucleohiston, in den Kreis dieser Versuche einbezogen werden.

Schliesslich aber war noch zu entscheiden, ob die Reactionen, welche wir durch Albumosen im Körper hervorzurufen im Stande waren, nicht auch durch specifisch wirkende, bacteriell oder als Product des Pflanzenwachsthums entstandene giftige Körper, und zwar schon in kleinen Dosen, erzeugt werden könnten.

Für das Tuberculin hat der eine von uns eine derartig specifische Wirkung auszuschliessen versucht, aber das Tuberculin ist zur Entscheidung dieser Frage nicht recht geeignet, weil immerhin, um ein tuberculöses Thier zu tödten, doch eine ziemlich grosse, von der Dosirung der Albumosen nicht so sehr verschiedene Gabe desselben nöthig ist. Wir mussten dazu differentere Substanzen untersuchen und haben wegen ihres der Albumosenwirkung ähnlichen Einflusses auf die Blutgerinnung einige nach Kobert's Angaben albumosenartige Pflanzengifte, nämlich Abrin und das Ricin, gewählt, namentlich da über diese bereits einige wichtige Vorarbeiten uns zur Verfügung stehen.

Diese drei Fragestellungen waren also gegeben, wir gehen nunmehr zur Schilderung unserer Versuche über, welche sich dieselben zu beantworten bemühen.

I. *Versuche mit Albumosen verschiedener Herkunft.*

Es hatte sich durch vergleichende Prüfungen früher bereits ergeben, dass die weiter hydrierten Albumosen stärker wirken als die primären. Da die Darstellung der am weitesten vorgeschrittenen Hydrationsstufe, der Peptone aber ausserordentlich umständlich ist und namentlich die Verwendung des schwer entfernbaren und giftigen Ammoniumsulfates dabei unumgänglich bleibt, so haben wir uns begnügt, die Deuteroalbumosen darzustellen, besonders auch weil uns über diese die meiste Erfahrung zur Seite stand.

Wir wählten als Ausgangsmaterial Eieralbumin, frisches Muskelfleisch und, um auch ein Nucleoalbumin zu untersuchen, das Casein, und stellten daraus durch Pepsinverdauung Deuteroalbumosen dar.

Andrerseits versuchten wir aus Fibrin durch länger dauernde Wirkung gespannten Dampfes und Salzsäure nicht nur Atmidalbumose,

1) Krehl und Matthes, Archiv f. klin. Medicin. Bd. LV.

sondern auch Deuteroalbumose zu gewinnen, weil es naturgemäss von Wichtigkeit war, eine Entscheidung zu treffen, ob eine so ohne jede Fermentwirkung und Fermentbeimischung dargestellte Albumose mit den früher erprobten Verdauungsalbumosen in ihren Wirkungen übereinstimmen würde.

Die Isolirung der Deuteroalbumosen von anderen Spaltungsproducten wurde nach der von Neumeister angegebenen und von Matthes[1]) bereits früher benutzten Methode durchgeführt.

Beiläufig mag erwähnt werden, dass wir die Angaben Salkowski's[2]) über den Phosphorgehalt der aus Casein gewonnenen Albumose durchaus bestätigen können.

Die anderen Albumosen dagegen erwiesen sich als phosphorfrei. Unsere Präparate stellten sich ziemlich gleichende, weissliche oder weisslich-gelb gefärbte Pulver dar, welche in Wasser leicht löslich waren, und deren Lösung durch neutrales Kupfersulfat nicht gefällt wurde. Sie waren sämmtlich fast völlig frei von Kochsalz, enthielten aber Kalk in verschiedenen Mengen.

Als Versuchsthiere wurden nur Meerschweinchen gewählt, weil diese Thiere besonders gegenüber der Verdauungsalbumose aus Fibrin sich empfindlich gezeigt hatten.

Es liess sich nun, wie die beistehenden Curven lehren, leicht erweisen, dass die physiologische Wirkung aller dieser Substanzen die gleiche war und höchstens unbedeutende quantitative Unterschiede durch die Wahl des Ausgangsmateriales bedingt sind. Sie entsprechen völlig der Wirkung der früher beschriebenen Verdauungsdeuteroalbumose aus Fibrin und lassen sich demgemäss etwa als folgende charakterisiren.

Bei gesunden Meerschweinchen erzeugen grössere Dosen (0,5) ein mehrstündiges Fieber, tuberculöse Thiere dagegen collabiren auf derartige Dosen unter jähem Sinken der Temperatur. Auf kleine Dosen (0,02—0,05) reagiren tuberculöse Thiere dagegen fieberhaft.

Auch die Sectionsbefunde der gestorbenen tuberculösen Thiere deckten sich untereinander und mit den früher beschriebenen nach Vergiftung mit Deuteroalbumose aus Fibrin völlig. Sie zeigen im Wesentlichen eine starke Hyperämie aller tuberculös erkrankten Theile, sowie eine solche der Bauchorgane überhaupt, sind also den bei Tuberculinvergiftung gefundenen sehr ähnlich.

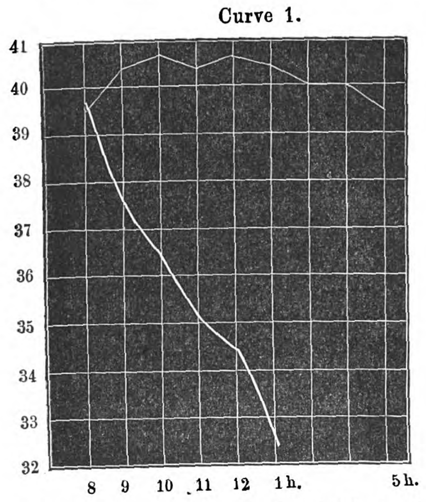
Es scheint nach diesen Befunden, als ob in der That dieser Symptomencomplex als ein allen Deuteroalbumosenvergiftungen eigener auf-

1) Archiv f. klin. Medicin. Bd. LIV.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1894. Nr. 47.

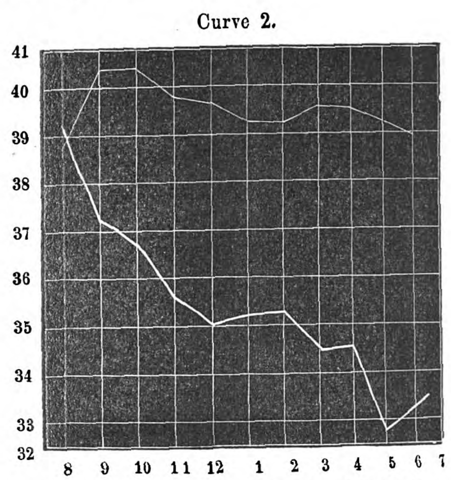
gefasst werden dürfte und als ob die Verschiedenheit des Ausgangsmateriales keine beträchtliche Rolle spielte.

Curve 1.



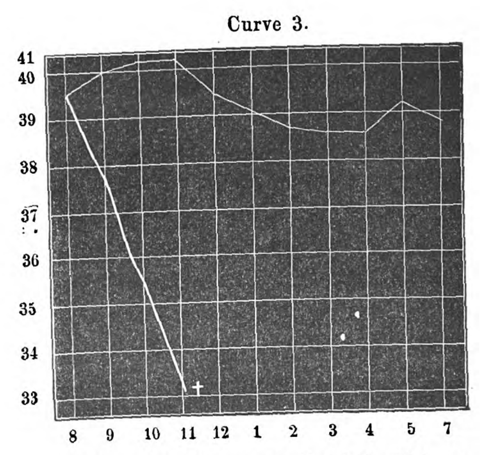
Tuberculöse Meerschweinchen (3 Wochen) circa 300 g. Deuteroalbumose aus Fibrin durch Dampf und HCl hergestellt.
1 = 0,5 g subcutan
2 = 0,05 g „

Curve 2.



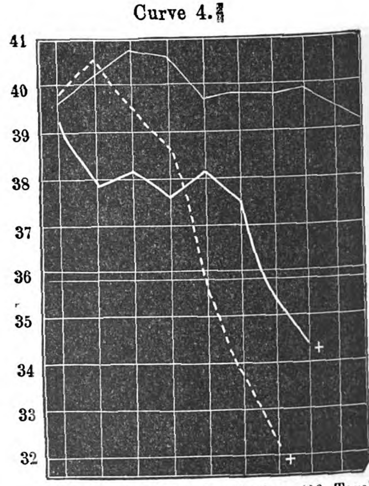
Tuberculöse Thiere (3 Wochen) erhalten
1 = 0,5 g } Deuteroalbumose aus
2 = 0,05 g } Eieralbumin.

Curve 3.



Tuberculöse Thiere (21 Tage) deutlich an Körpergew. abgenommen ca. 300 g schwer.
Deuteroalbumose } 1 = 0,5 g subcutan
aus Casein } 2 = 0,05 g „

Curve 4.



Tubercul. Meerschweinchen (20 Tage).
Deuteroalbumose aus Muskelfleisch
1 = 0,5 g subcutan
2 = 0,05 g „
1 ca. 0,5 g, auffällige Anfangserholung.

Nun hat Spiegler[1]) bekanntlich eine Tuberculinreaction an Lupösen nach Einverleibung der verschiedensten Substanzen gesehen; allerdings fieberten die Versuchspersonen nicht, sondern zeigten nur eine Localreaction. Und Eber[2]) konnte bei tuberculösen Thieren durch eine kräftige Hautreizung sogar typisches Reactionsfieber erzielen.

Der eine von uns sah, dass tuberculöse Thiere nach Injectionen von steriler Milch starben und eine, wenn auch nicht sehr starke, so doch immer deutliche Localreaction der tuberculös veränderten Theile darboten.

Es könnte danach also scheinen, als ob diese Reaction nicht nur dem Tuberculin und den Albumosen, sondern einer Reihe von Körpern zukäme.

Allein diese Frage ist nicht ohne Weiteres zu entscheiden, wenn man sich erinnert, dass wir früher folgenden sehr merkwürdigen Befund erheben konnten: Einem gesunden Mann, dessen Urin vorher untersucht war, wurden zwecks Heilung einer Hydrocele unter peinlichster Asepsis Jodtinctur in den Hydrocelensack gespritzt und während des diesem Eingriff bekanntlich regelmässig folgenden Fiebers erscheinen reichlich Deuteroalbumosen im Urin, um mit dem Fieberabfall wieder zu verschwinden. Ganz ähnliche Befunde sind neulich aus Maragliano's Klinik von Piccini[3]) beschrieben worden; derselbe sah nach Einspritzung von Guajacol Albumosen im Urin auftreten.

Wenn nun neuerdings[4]) nach Injection der verschiedensten Stoffe Temperatursteigerungen beobachtet wurden, so müsste man angesichts der genannten Thatsachen den Harn controlliren und feststellen, ob nicht durch Einverleibung derartiger Körper, wie sie z. B. Spiegler und Eber anwendeten, etwa auch Albumosen im Harn entstehen. Wir hoffen über diesen Punkt bald eine Mittheilung bringen zu können, vorläufig aber würde uns die Verfolgung dieser Frage zu weit von unserem Thema entfernen.

2) *Versuche mit Nucleohiston und Histon.*

Uns interessirte vielmehr, wie wir oben betonten, die Wirkung der im Körper selbst vorkommenden und im Urin aufgefundenen Stoffe, von denen sich annehmen lässt, dass sie durch Zerfall von Gewebe

---

1) Centralbl. f. klin. Medicin 1893.

2) Deutsche Zeitschr. f. Thiermed. Bd. XXI.

3) Peptonuria da sostanze medicamentose. Gazetta degli ospedali e dell chliniche 1893. No. 26.

4) Vgl. Winternitz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. Krehl, Ebenda.

in den Kreislauf gelangen könnten, das Nucleohiston, der Hauptbestandtheil der Rundzellen, und seine Derivate.

Wir stellten uns dasselbe nach der von Kossel[1]) und Lilienfeld[2]) angegebenen Weise dar. Im Anfang haben wir das Präparat, wie es Lilienfeld für die Elementaranalyse vorschreibt, mit Alkohol und Aether völlig erschöpft, man erhielt auf diese Weise ein schneeweisses Pulver; dasselbe löst sich aber in wenig alkalischer Flüssigkeit nur schlecht und deswegen haben wir später das Präparat nicht mehr mit Alkohol und Aether behandelt.

Zunächst mögen die Versuche mit dem völlig gereinigten Präparat angeführt werden.

Dieselben ergaben für gesunde Thiere, wenn die gleichen Dosen wie von den Albumosen eingespritzt wurden, im Allgemeinen, wie eine beiliegende Curve erweist, keine Temperatursteigerungen, nur in einem Falle haben wir ein Fieber gesehen, für das wir eine Erklärung nicht geben können.

Beispiele:

Gesundes Thier, mit 0,5 Nucleohiston behandelt	39,1	39,7	39,5	39,2	39,5	38,3		lebt.
	38,2	40,3	40,5	40,5	40	39,5	37,2	lebt.

Tuberculöse Thiere wurden in ihrer Temperatur dagegen in den ersten 10 Stunden nicht beeinflusst, aber sie starben in der folgenden Nacht.

Beispiel:	1	2	3	4	5	6	8 Uhr	
TuberculöseThiere, etwa 17 Tage tuberculös, je 0,5 Nucleohiston	37,5	38,5	39,6	39,6	39,2	39,2	39	† Nachts.
	39,5	39,3	39,2	38,4	39,2	38,6		† Nachts.

Die Sectionsbefunde ergaben deutliche Localreaction des tuberculösen Gewebes, z. B. möge angeführt werden der Befund von Thier 2.

Sectionsbefund: Die Leber ist namentlich in ihrem rechten Abschnitt von zahlreichen in der Peripherie gerötheten Verkäsungen durchsetzt, die Milz ist enorm vergrössert, blauroth, einige grössere Verkäsungen in derselben sind gleichfalls von einem hämorrhagischen Hof umgeben. Die Impftuberculose ist stark geröthet.

Versuche mit dem leicht in Alkali löslichen, nicht mit Alkohol und Aether erschöpften Präparat ergaben nicht übereinstimmende Resultate.

Es starben zwar die Thiere auch theilweise am Tage nach der

1) Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. VIII.

2) Ebenda. Bd. XVIII.

Injection und ohne dass ein bemerkenswerther Einfluss auf die Temperatur derselben durch die Injection deutlich gewesen wäre, aber nur in einem Falle sahen wir eine Art Localreaction, sonst erwies sich das tuberculöse Gewebe blass.

Es mögen einige Temperaturcurven aus dieser Reihe hier Platz finden.

Tuberculöse Thiere, 20 Tage, 0,5 Nucleohiston	7./VII.	38,6	39,7	40,1	40,1	39,5	39,5	39,5
	8./VII.	38,5	stirbt 11 h. Abends.					
	7./VII.	39,4	40,2	40,2	40,1	39,9	39,9	39,7
	8./VII.	39,6	39,2	stirbt Abds.				
Tuberculöses Thier, 510 g, seit 27 Tagen tuberculös	1./X.	39,5	39,2	39,5	40,2	39,5	39,2	39	39
	2./X.	39,5	39	37,2				
		stirbt in der Nacht zum 4.						

Die Injection von Nucleohiston ergab also kein einheitliches Resultat; auch die verschiedene Darstellungsweise des Präparats lässt die Unbestimmtheit der Ergebnisse nicht klar erscheinen. Die Inconstanz der Wirkung erstreckt sich sowohl auf gesunde als auch auf tuberculöse Thiere. Wenn bei letzteren auch theilweise, wie bei Krehl's Versuchen mit Milch, eine Localreaction des tuberculösen Gewebes deutlich erkennbar war und damit eine Analogie zu der Wirkung der Albumosen besteht, so beeinflusst das Nucleohiston die Temperatur tuberculöser Thiere sicher nicht in derselben Weise und wirkt bei Weitem nicht so heftig und mit der Präcision wie die Albumosen ein.

Im Urin unserer Tiere konnten wir Nucleohiston nicht mit Sicherheit nachweisen. Derselbe wurde in zwei Fällen aufgefangen, er ergab zwar schwache Biuretreaction nach dem Kochen, war aber an Menge so gering, dass auf eine genauere Analyse Verzicht geleistet werden musste.

Wenn man nun von vornherein sich nicht grosse Erfolge von den Nucleohistonversuchen versprechen durfte, weil dieser Körper doch wohl als ein normaler Bestandtheil des thierischen Organismus angesehen werden muss, so waren wir um so gespannter, wie die Versuche mit Histon ausfallen würden, da wir, wie oben bemerkt, histonähnliche Körper im Urin Fiebernder hatten nachweisen können.

Gesunde Thiere scheint dasselbe in ihrer Temperatur nicht zu beeinflussen.

Tuberculöse verhielten sich verschieden.

Zu den Versuchen wurde genau neutralisirtes salzsaures Histon, nach den Lilienfeld'schen Angaben dargestellt, benutzt.

Wir möchten einige Beispiele ausführlicher anführen.

Versuch 1. Kräftiges, ca. 400 g schweres Thier, 17 Tage tuberculös, erhielt um 10 h. 0,5 g neutrales Histon subcutan.

	10 h.	11 h.	12 h.	1 h.	2 h.	3 h.	
Temperatur	39	36	35,2	33,5	33	32	4 h. todt.

Die Curve entsprach also der nach einer Albumoseninjection, aber der Sectionsbefund durchaus nicht. Es fand sich die Impftuberculose kaum geröthet, die Milz blass. Das Blut war nicht geronnen, floss im Strom aus den angeschnittenen Venen, gerann aber an der Luft spontan. Im Harn fanden sich reichlich rothe Blutkörperchen, gerinnbares Eiweiss, ferner eine auffällig grosse Menge brauner Krystalle, die, mit Salzsäure und Ferrocyankali behandelt, sich intensiv blau färbten, also wohl als Blutfarbstoffderivate betrachtet werden können.

Versuch:
Thiere seit 20 Tagen tuberculös erhalten
I. 0,5 }
II. 0,05 } neutrales Histon.
Gang der Temperatur:
27./VI. Thier I: 39,4 39,8 40,7 40,4 40,4 40,2
Thier II: 39,1 40,5 40,5 39,8 38,6 39,6 39,5
28./VI. Thier I: 40,4 40,2 38,0 stirbt am 29./VI.
Thier II: 40,1 40,0 39,6 stirbt am 30./VI.

Man kann den Tod dieser Thiere nach 3 Tagen wohl kaum noch auf die Histonwirkung beziehen.

Die Sectionsbefunde ergaben in beiden Fällen die tuberculösen Herde blass, nirgend eine Spur von Localreaction.

Versuch 3:
Tuberculöses Thier, seit 28 Tagen tuberculös, Gewicht 510 g, erhielt 0,5 g Histon.
Gang der Temperatur:
1./X. 39,7 ‖ 38,8 38,8 39,2 39,5 39,5 39,5 39 39 39,9
2./X. 38,9 39,5.

Das Thier lebt nach 5 Tagen noch.

Also auch bei den Versuchen mit Histon ebenso wenig ein klares Resultat wie bei denen mit dem zusammengesetzten Körper. Sämmtliche mit Histon injicirte tuberculöse Thiere entbehren der Localreaction bei dem Tode, welcher meist erst mehrere Tage nach der Einspritzung stattfindet. Die Temperatur bleibt unbeeinflusst oder sie steigt im mässigem Grade. Nur in einem Falle beobachteten wir raschen Collaps und Tod des Thieres mehrere Stunden nach der Injection. Es zeigte bei der Section eine Nephritis; wir kennen den Grund dieses besonderen Verhaltens nicht mit Sicherheit. Es ist möglich, dass der Aufenthalt des Meerschweinchens in einem Glas-

trichter in den wir es zum Auffangen des Harns gesetzt hatten, eine beträchtliche Abkühlung bewirkte.

Jedenfalls aber können wir nach diesen Ergebnissen mit Bestimmtheit behaupten, dass die Wirkung des Histons auf tuberculöse Thiere nicht mit derjenigen der Albumosen identisch ist. Es erscheint das bei der Aehnlichkeit, die die Körper in ihrem chemischen Verhalten und auch in ihren sonstigen physiologischen Wirkungen zeigen, bemerkenswerth. Wir möchten z. B. erinnern, dass man sowohl durch Injection von Albumosen wie von Histon in die Venen lebender Thiere dem Blute seine Gerinnungsfähigkeit nehmen kann, obschon nach Lilienfeld das Histonblut und Peptonblut einige Verschiedenheiten darbieten.

3. *Versuche mit Abrin und Ricin sowie mit Bacterienalbumose.*

Diese beiden von der Kobert'schen Schule zuerst genauer studirten Pflanzenstoffe haben eine höchst merkwürdige Einwirkung auf das Blut.

Sie erregen in defibrinirtem Blute eine der Fibringerinnung ähnliche Gerinnung, vermögen andererseits in gewisser Concentration die Fibringerinnung hintan zu halten, sie sind also Körper, die in ihren Eigenschaften eine gewisse Aehnlichkeit mit Histon und den Albumosen einerseits, Leukonuclein andererseits haben. Kobert's Schüler Hellin und Stillmark haben diese Körper als Phytalbumosen bezeichnet. Wir möchten demgegenüber für unsere von der Firma Merck in Darmstadt bezogenen Präparate (auch die obengenannten Autoren haben Merck'sche Präparate wenigstens theilweise benutzt) folgendes bemerken. Aus unserem Abrinpräparate liessen sich alle Eiweisskörper durch Kochen mit geringem Säurezusatz völlig entfernen. Das vom Coagulum befreite Filtrat färbte sich auf Zusatz von Laugen intensiv gelb, gab aber weder die Biuretprobe noch mit Millons Reagens Rothfärbung. Es dürfte also sicher albumosenfrei sein. Das Ricin dagegen gab nach derselben Behandlung noch Biuretprobe. Auf Zusatz von einem gleichen Volumen concentrirter Kochsalzlösung und Ansäuerung mit Salpetersäure trat im klaren Filtrat in der Kälte eine deutliche Trübung auf, welche beim Erwärmen verschwand und beim Erkalten wiederkehrte. Es ist also in diesem Präparate eine Albumose sicher vorhanden; indessen ist der Gehalt des Präparats an derselben sehr gering und tritt ganz zurück gegen den an coagulablen Eiweiss. Ein proteolytisches Enzym konnte in beiden Körpern nicht nachgewiesen werden.

Wir wissen ferner durch die schönen Untersuchungen Ehr-

lich's[1]), dass es leicht gelingt Thiere durch Behandlung mit sehr kleinen Dosen gegenüber der ausserordentlich starken Giftwirkung dieser Körper immun zu machen; auch darin verhalten sich Albumosen, an die rasch eine Gewöhnung eintritt, ähnlich.

Die Giftigkeit namentlich des Ricins ist gesunden Thieren gegenüber eine kolossale, eine gute Vorstellung davon giebt die Ehrlich-sche Rechnung, dass 1 g des käuflichen Präparates genügen würde, um $1\frac{1}{2}$ Million Meerschweinchen zu tödten.

Aus den zahlreichen Versuchen Hellin's[2]) und Stillmark's[3]) geht hervor, dass Temperatursteigerungen bei Vergiftungen normaler Thiere vorkommen, namentlich wenn der Verlauf usque ad finem mehrere Tage dauert, jedenfalls aber ist von den genannten Autoren nicht besonderer Werth auf eine genaue Temperaturmessung gelegt, da sich ihre Angaben darüber nur ganz beiläufig finden.

Häufig sind Fieberbewegungen jedenfalls nicht, vielmehr verläuft eine Abrinvergiftung in der Regel, wie folgende Curve zeigt, fieberlos.

Gesundes Thier: 0,001 Abrin.

37,5 39 39,3 39,2 39 39,2 39,2 38,6 ‖ 37,5 37,5 37,5 37,5 37,4 37,0 37 ‖ stirbt am folgenden Tage.

Die mit Abrin und Ricin vergifteten Thiere zeigen den bekannten Sectionsbefund, der übrigens dem der Albumosenvergiftung sehr ähnelt: starke Hyperämien der Bauchorgane, namentlich des Darmes, daneben Blutungen in die Musculatur und in das Unterhautzellgewebe. In einem Falle sahen wir eine exsudative Pericarditis.

Vergiftet man nun tuberculöse Thiere mit Abrin oder Ricin, so stellt sich zunächst heraus, dass die meisten dieser Thiere Temperaturerhöhungen zeigen, welche über die bei tuberculösen Thieren gewöhnlich beobachteten Fieberbewegungen hinausgehen. Der Verlauf der Vergiftung weicht dagegen sonst in Nichts von dem gesunder Thiere ab. Tuberculöse Thiere unterliegen zwar leichter, aber dieser Umstand wird durch die allgemeine Schwäche derselben ausreichend erklärt und es gelingt trotzdem, wenn man die Dosen des Giftes nur klein genug wählt, den Tod der Thiere bis zum dritten Tage hinauszuschieben.

Wir lassen einige Protokolle ausführlicher folgen, weil die erhaltenen Resultate uns theoretisch beachtenswerth im Vergleich mit der Tuberculinwirkung erscheinen.

---

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 32 und 44.

2) Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Dissert. Dorpat 1891.

3) Ueber Ricin, ein giftiges Ferment. Dissert. Dorpat 1889.

Abrin.

Tuberculöse Thiere, 20 Tage tuberculös, erhalten Abrin Thier { I 0,001; II 0,00025
16 Tage tuberculös Thier III 0,00025.

Thier I 39,5 39,8 40,6 40,8 40,6 37,5 36,5 35,5 †
II 38,9 39,5 39,6 39,5 39,8 39,6 39,6 30,6 ‖ lebt am folgenden Tage, stirbt aber die Nacht darauf.
III 5./VII. 38,5 39,0 39,2 39 39,2 39,5 40,5 40,3
6./VII. 37,1 36,0 32 †.

Bei sämmtlichen Thieren war der Sectionsbefund übereinstimmend folgender.

Die Impftuberculose stark geröthet, zahlreiche Hämorrhagien in derselben. Die Leber stark hyperämisch, jeder einzelne grössere Tuberkel in derselben von lebhaft rothem Saum umgeben. Die Milz stark vergrössert, dunkel blauroth. Das tuberculöse Netz hyperämisch und von Ekchymosen durchsetzt. Vereinzelte Blutungen im Mesenterium. Der Harn, welcher in einem Falle untersucht werden konnte, enthielt kein coagulables Eiweiss, gab aber deutliche Biuretreaction.

Ricin.

Tuberculöse Thiere, 14 Tage tuberculös.
Thier I, 513 g schwer, erhielt 0,001 Ricin,
Thier II, 474 g schwer; Thier III, seit 28 Tagen tuberculös } erhielt 0,0002 Ricin

Thier I 22./VI. 38,4 39,5 39,8 39,5 39,5 39,5 40,5
23./VI. 39,8 38,3 36,5
II 22./VI. 39 39,8 40 39,3 39,3 39,3 40,4
23./VI. 39,6 39,5 37,3
} 24./VI. todt im Käfig gefunden.
III 22./VI. 39,5 40,2 40,2 40,5 40 40,2 40
23./VI. 39,6 39,2. Das Thier ist in der folgenden Nacht gestorben.

Die Sectionsbefunde waren die gleichen, wie die bei den mit Abrin vergifteten Thieren. Wir heben ausdrücklich hervor, dass in allen diesen Fällen die Reaction des tuberculösen Gewebes eine ganz besonders starke war, und in jeder Beziehung einer starken Tuberculinreaction glich.

Wenn nun auch, wie aus den Curven hervorgeht, der Temperaturverlauf durchaus nicht dem Temperatursturz nach Tuberculin- oder Albuminoseninjection entspricht, so halten wir diese intensive Reaction des tuberculösen Gewebes doch für recht bemerkenswerth, weil die Dosirung der Gifte, die sie hervorgerufen haben, so äusserst gering ist.

Konnte man glauben, dass Tuberculin und Albumosen, welche ja auch verschieden stark wirken, doch im Grunde gleiche Körper seien, nur dass im Tuberculin vielleicht vorgeschrittenere Hydrations-

stufen vorwögen, so kann eine derartige Vorstellung der Abrin- und Ricinwirkung gegenüber nicht aufrecht erhalten werden. Wir stehen hier zweifellos vor einer specifischen Wirkung, denn 1/4 mg ist eine so verschwindende Menge, dass, wenn diese Körper nur vermöge ihrer albumosenartigen Natur wirkten, eine derartige Reaction beim Thier nicht hervorgebracht werden würde, ganz abgesehen davon, dass die Thiere natürlich nicht an den Folgen der Reaction, sondern an Abrin- bez. Ricinvergiftung gestorben sind, da der zeitliche Verlauf der Intoxication bei gesunden und tuberculösen Thieren nicht wesentlich verschieden ist.

Wir stehen demgemäss angesichts dieses Befundes nicht an, die von einem von uns früher ausgesprochenen Satz, dass im Tuberculin ein specifisch wirkendes, bacteriell erzeugtes, von der Albumosenwirkung differentes Princip nicht angenommen zu werden brauche, etwas einzuschränken; wir haben im Ricin und Abrin derartige Körper kennen gelernt und müssen dementsprechend die Möglichkeit, dass ein ähnlich specifisch wirkender Körper im Tuberculin vorhanden sei, zugeben.

Welcher Art speciell die Wirkung des Abrins und Ricins ist, ob etwa eine fermentative, entzieht sich bisher unserer Kenntniss, jedenfalls aber scheint sie mit Gerinnungsvorgängen im Blut im engsten Zusammenhang zu stehen.

Um aber die Frage, ob in einer sich chemisch als eine Albumose, beziehentlich als ein Gemisch verschiedener Albumosen charakterisirender Substanz, wie es das Tuberculin darstellt, ein specifisch wirkender Körper enthalten sein könnte, der sich also als eine specifisch wirkende Albumose präsentiren würde, näher zu kommen, stellten wir nun folgenden Versuch an.

Es wurden Massenculturen von stark virulentem Bacterium coli commune auf Agar angelegt, die Leiber durch Abkratzen gesammelt, sterilisirt und alsdann einer Pepsinverdauung 4 Tage lang ausgesetzt. Aus der erhaltenen Verdauungsflüssigkeit wurden nunmehr nach dem oben angegebenen Verfahren die Deuteroalbumosen isolirt. Wir hatten beiläufig etwa 10 g Trockensubstanz von Bacterienleibern und erzielten etwa 2 g Deuteroalbumose. Die Prüfung derselben ergab auffallende Resultate.

Beispiele:

Gesundes Thier 362 g schwer, erhält 0,03 g dieser Albumose.

Vor der Injection Temperatur 38,1, nach der Injection (stündliche Messungen) 41,0, 41,5, 40,5, 0,5, 40, 39,5.

Gesundes Thier 237 g schwer, erhält 0,025 g dieser Albumose.

Vor der Injection 38,8 Temperatur, nach der Injection 40,3 40,1, 40,8, 40,6, 40,6, 40,5, 40,5, 41,0, 41,0.

Tuberculöses Thier 476 g schwer, etwa 4½ Woche tuberculös, erhält 0,03 g dieser Albumose.

37,0 Temperatur vor der Injection, nach derselben 37,1, 37,5, 37,2, 37,0, 37,0, 36,5, 35,8, 35,2, 30 †.

Der Sectionsbefund des Thieres ergab eine starke Reaction des tuberculösen Gewebes; um jeden tuberculösen Herd, namentlich um denjenigen der Leber und des Netzes waren eine starke Hyperämie und deutliche Ekchymosen ausgeprägt.

Diese Befunde, die völlig constant in vielen Versuchen waren, lassen erkennen, dass die aus den Leibern eines virulenten Bacterium gewonnenen Verdauungsproducte zwar gleichsinnig mit dem aus anderem Material dargestellten Albumosen wirken, jedoch wenigstens für Meerschweinchen bedeutend giftiger sind, denn einmal ist die tödtliche Dosis für tuberculöse Thiere eine sehr geringe, aber noch viel auffälliger ist es, dass gesunde Thiere, auf eine so geringe Gabe (0,03) mit solch hohem und anhaltendem Fieber antworteten. Dieser letzte Versuch ist mit völlig gleichem Resultat 8 mal von uns an frischen Thieren wiederholt, eine zufällige Complication, die die Höhe des Fiebers erklären könnte, erscheint daher ausgeschlossen.

Ein derartiges Fieber kann man bei gesunden Thieren durch Tuberculin, selbst in sehr hoher Dosirung nicht erreichen, sondern die Temperatur geht nur verhältnissmässig wenig herauf (vgl. Matthes, Deutsches Archiv für klinische Medicin LIV), während kleinere Dosen Tuberculin bekanntlich die Eigenwärme gesunder Thiere nicht steigern.

Wir stehen also auch hier wohl vor einer specifischen Wirkung, die um so auffallender ist, als rein chemisch genommen der Körper sich gemäss seiner Darstellung und seiner Reactionen nicht anders als eine reine Deuteroalbumose charakterisiren lässt.

Bekanntlich hat nun schon Buchner[1]), mit damals von ihm sogenannten Bacterienproteinen Wirkungen erzielt, die er mit denen des Tuberculins verglich; wir müssen uns demgemäss die Frage vorlegen, ob denn bei unserem Herstellungsverfahren eine Verunreinigung mit solch differenteren Stoffen möglich oder wahrscheinlich erscheint.

Dies ist aber sicher nicht der Fall, denn ganz abgesehen von der vorhergegangenen 4tägigen Einwirkung der Pepsinsalzsäure, die genuine Eiweissstoffe zum grössten Theil denaturirt, werden durch

1) Münchner med. Wochenschr. 1891. Nr. 49.

das angewendete Verfahren sowohl coagulable Eiweisskörper, wie die primären Albumosen, sicher entfernt.

Andererseits dürften dialysirbare Stoffe bei der durch mehrere Tage bis zur völligen Kochsalzbefreiung fortgesetzten Dialyse wohl schwerlich in Betracht kommen, namentlich erscheinen peptonähnliche Stoffe ausgeschlossen, da dieselben, auch abgesehen von ihrer Dialysirbarkeit, nicht durch 70 Proc. Alcohol gefällt werden. Wir müssen also nach unseren heutigen Kenntnissen in dem Präparat eine specifisch wirkende Deuteroalbumose sehen.

Fassen wir schliesslich unsere Resultate kurz zusammen, so scheint es gelungen, nachzuweisen:

1. dass in der That die Albumosen, gleichgültig aus welchem Material dieselben entstanden sind, tuberculösen Thieren gegenüber bestimmte, allen gemeinsame Giftwirkungen haben, die der Tuberculinwirkung sehr nahe stehen.

2. dass die aus den Leibern von Bact. coli gewonnene Albumose zwar qualitativ ebenso wie das Tuberculin und die Albumosen wirkt, quantitativ aber namentlich für gesunde Thiere stärker giftig ist,

3. dass Nucleohiston, sowie dessen Componenten diese Wirkungen nicht äussern, dass dieselben also auch nicht durch die einfache Spaltung des Nucleohistons im Körper erklärt werden könne und

4. dass gewisse specifische Gifte bereits in sehr kleinen Gaben eine der localen Tuberculinreaction gleiche Veränderung im tuberculösen Gewebe hervorbringen.

Herrn C. Matthes in Jena, welcher uns bei der Darstellung der Producte in liebenswürdigster Weise unterstützte, sind wir zu lebhaftem Danke verpflichtet.

Jena, October 1895.

XXX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber die Wirkungsweise einiger aromatischen Amide und ihre Beeinflussung durch Einführen der Methyl- oder Aethylgruppe.

Von

Dr. Eberhard Nebelthau.
Oberarzt an der med. Klinik und Privatdocent.

Bei Gelegenheit von Versuchen, welche über den Einfluss einiger Amide auf die Glykogenbildung in der Leber angestellt wurden, konnte ich [1]) beobachten, dass Hühner nach Gaben von 3,0—3,5 g Benzamid in einen tiefen mehrere Stunden anhaltenden Schlaf verfielen. Diese Beobachtung veranlasste mich, weitere Versuche mit einigen aromatischen Amiden nach dieser Richtung hin anzustellen.

Herrn Prof. H. Meyer, in dessen Institut ich die Versuche anstellen durfte, sage ich für die stetige Förderung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank.

Obwohl das Benzamid schon mehrfach Gegenstand physiologischer Untersuchung gewesen ist, scheint seine narkotische Wirkung doch den meisten Forschern entgangen zu sein. So nahm Pietkiewicz [2]), um die Umwandlung des Benzamid im Organismus zu studiren, binnen 24 Stunden 10 g Benzamid und konnte ausser einem leichten Gefühl von Kratzen im Schlunde keine weitere Wirkung desselben beobachten, ebenso Nencki [3]) bei täglicher Einnahme von 5,5 g Benzamid in refracta dosi.

Auch Salkowski [4]), der Benzamid an Hunde verfütterte und

1) Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXVIII. N. F. X.

2) Ueber den Uebergang einiger Stoffe in den Harn. Dorpat 1864.

3) Ueber das Verhalten einiger aromatischer Verbindungen im Thierkörper. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. I. S. 420. 1873.

4) Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Thierkörper und den Einfluss der Ammoniaksalze auf denselben. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. I. S. 45. 1877.

Cohn[1]), der die Bildung dieser Substanz im Thierkörper aus Benzaldehyd sowie aus Benzoesäure und Ammoniak gezeigt hat, erwähnen nichts von einer schlafmachenden Wirkung. Erst Gibbs und Reichert[2]) ist sie bei ihren systematischen Versuchen sinnfällig entgegengetreten. Nach ihren Beobachtungen verursacht Benzamid beim Frosch Abnahme der Empfindung und Reflexthätigkeit, Verlust der Fähigkeit zur willkürlichen Bewegung und Lähmung. Nach Gaben von 0,8 g auf das Kilogramm Körpergewicht erfolgt beim Hund Straucheln, Speichelfluss und Erbrechen, Muskelschwäche, Abnahme von Empfindung und Reflexthätigkeit, Sinken der Körpertemperatur, Zunahme der Athmungs-, Abnahme der Pulszahl, äusserste Erschlaffung und Bewusstlosigkeit. Weiterhin Tod durch Athmungslähmung. Nach Injection von 0,5 g auf das Kilo in die Jugularis wurde rasches Sinken und schnelles Wiederansteigen des Blutdrucks beobachtet. Nach drei Einspritzungen von je 0,5 g trat Aufhebung aller Empfindung, Tod in der Regel durch Athmungslähmung ein. Die Veränderung der Herzthätigkeit wurde auch nach Trennung des Herzens vom Centralnervensystem wahrgenommen.

Vor Kurzem hat dann Diehl[3]) im hiesigen pharmakologischen Institut die Stärke der narkotischen Wirkung mehrerer Substanzen und unter andern auch des Benzamids und des Salicylamids an Fröschen einer vergleichenden Prüfung unterzogen; worauf hier indess nicht näher eingegangen werden soll.

Meine eigenen Versuche begannen zunächst mit einer genaueren Feststellung der Benzamidwirkung an Fröschen, Vögeln und Säugern. Beim Frosch genügen 0,01—0,02 g in wässriger Lösung in den Lymphsack gespritzt um nach 10—15 Minuten vollständige centrale Lähmung herbeizuführen. Dabei ist die elektrische Erregbarkeit vom Nerven und vom Muskel aus sowohl für den galvanischen wie faradischen Strom erhalten.

Am blossgelegten Herzen giebt sich die narkotische Wirkung ebenfalls zu erkennen. Bei grossen subcutanen Dosen tritt Verlangsamung der Herzaction ein. Sie wird besonders durch eine lange Pause in Mittelstellung (Erschlaffung) des Herzens herbeigeführt. Nach derselben tritt eine kurze Diastole ein, der eine energisch erschei-

---

1) Ueber das Auftreten von Benzamid im Harn nach Darreichung von Benzaldehyd. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XIV. S. 203. 1889.

2) Dubois' Archiv f. Anat. u. Physiol. 1892. Suppl.-Bd. S. 259.

3) Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate. Dissertation. Marburg 1894.

nende Systole folgt, darauf Erschlaffen in Mittelstellung und lange Pause.

Durch Gaben von 0,5 innerlich konnte bei Tauben eine langanhaltende Schläfrigkeit hervorgerufen werden. Eine Taube starb nach 3×24 Stunden. Gaben von 3,0—3,5 g per os erzeugten bei Hühnern tiefen mehrere Stunden anhaltenden Schlaf.

Am Meerschweinchen oder Kaninchen konnte bereits wenige Minuten nach innerlicher Darreichung von circa 1 g Benzamid pro Kilo Thier eine intensiv betäubende Wirkung bis zur vollständigen Narkose beobachtet werden. Nach subcutaner Injection in Form einer Emulsion mit Gummiarabicum zeigt sie sich bedeutend langsamer, während nach subcutaner oder intravenöser Injection von Benzamid in wässriger Lösung die Wirkung sehr rasch eintritt.

Neben motorischer Lähmung wird vollständiges Erloschensein der Sensibilität beobachtet. Dabei sind die Cornealreflexe lange Zeit erhalten.

Der Tod tritt durch Lähmung der Respiration ein.

Der Blutdruck sank bei einem Kaninchen (1700 g schwer), das langsam 0,8 g Benzamid in die Vena jugularis sinistra injicirt erhalten hatte, im Verlaufe einer Stunde von 117 auf 72 mm Hg Druck. Reactionsfähigkeit auf Amylnitrit und Atropin blieb immer noch nachweisbar. Die Herzfrequenz wurde nicht beträchtlich verändert.

Bei Katzen genügen 1,2 g pro Kilo per os eingeführt, um vollständige Lähmung des Gehirns herbeizuführen. Dabei sind die Hautreflexe noch erhalten. Die erste Wirkung tritt auch schon nach 5 Minuten ein; eine weitere Entwicklung der Vergiftung wird gelegentlich durch Erbrechen gestört. Eine Katze (2740 g), welche 3 g per os erhalten hatte, starb nach circa 36 Stunden. Im Pericard wurden Ekchymosen gefunden. Die Nieren waren blutreich, zeigten Verfettung. Der Harn enthielt Eiweiss.

Der Blutdruck sank bei einer Katze (2550 g schwer) durch langsame intravenöse Injection von 1,4 g Benzamid im Verlauf einer Stunde und 16 Minuten von 144 mm Hg auf 61 mm. Nach Injection von 0,002 mg Atropin stieg derselbe vorübergehend auf 98 mm Hg.

Nach schnellerer intravenöser Injection sank der Blutdruck bei einer Katze (2200 g) von 166 auf 25 mm Hg. Die Pulse wurden hoch (15 mm), die Respiration oberflächlich. Die Pulsfrequenz zeigte bei dieser Narkose nur eine geringe Verminderung.

Die Wirkung des Benzamid auf Hunde ist schwieriger zu ergründen, da nach Darreichung per os fast ausnahmslos Erbrechen eintritt. Ich erzielte auf diesem Wege durch Gaben von circa 1 g

pro Kilogramm Hund nur Schläfrigkeit. Auch durch subcutane Injection einer 15proc. Emulsion mit Gummiarabicum, von der 0,5 g pro Kilogramm Hund injicirt wurde, konnte kein höherer Grad von Lähmung als Schläfrigkeit und taumelnder Gang erzielt werden. Es wurde darauf als Applicationsweise die hohe Injection in das Rectum gewählt. Nach Injection von 5 g Benzamid, welche in warmem Wasser gelöst waren, trat bei einem Hunde von 6 kg bereits nach 4 Minuten taumeliger Gang und Schläfrigkeit ein, 3 Minuten später Erbrechen, kurze Zeit darauf reichliche Entleerung per rectum. Eine 2. Injection von 6 g ins Rectum rief zunächst wiederum Erbrechen, später aber festen Schlaf, verminderte Hautreflexe und Herabsetzung der Sensibilität hervor. Die Pupillenreaction, die Lidreflexe blieben erhalten. Vorübergehend stellte sich Steigerung der Pulfrequenz ein. Die Respirationsfrequenz nahm mit der Steigerung des Pulses ab, und die Verminderung dauerte bis zum Tode an, welcher 6 Stnnden nach der 2. Injection eintrat, nachdem noch 5 mg Atropin injicirt worden waren.

Bei einem 25 kg schweren Hunde, der 7 g Benzamid per os und 4 g per rectum injicirt erhielt, trat vorübergehend Schläfrigkeit und Unmöglichkeit sich aufzurichten, alsbald Erbrechen und dünne Darmentleerung ein. Es gelang jedoch, denselben Hund durch intravenöse Injection von 7,04 g Benzamid in 2proc. Lösung vollständig zu betäuben und gegen Nadelstiche unempfindlich zu machen. Vorübergehend wurde bei diesem Hund Steigerung des Pulses und Verminderung der Respiration wahrgenommen. Der schläfrige Zustand dauerte 2 Stunden und 10 Minuten.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Benzamid bei Kaltblütern, Vögeln, Kaninchen und Katzen in einer Gabe von circa 1 g pro Kilo Thier per os eine rein narkotische Wirkung entfaltet. Auch bei Hunden gelang es durch Injection in das Rectum oder in das Blut eine tiefe, wenn auch nicht lange anhaltende Narkose herbeizuführen.

Die bekannten aus der Zersetzung des Benzamids im Thierkörper entstehenden Producte — benzoesaure und hippursaure Salze — können selbstverständlich an der Erzeugung der Narkose nicht betheiligt sein. Undenkbar wäre es nun nicht, dass ein kleiner Antheil des Benzamids im Organismus in Benzonitril verwandelt würde und dadurch etwa seine auffallende pharmakologische Wirkung erlange; indess sind die Wirkungen des Benzonitrils, wie schon Giacosa[1]) an

1) Zeitschr. f. physiolog Chemie. Bd. VIII. S. 95. 1884.

Hunden beobachtet hat, ganz andere und auch ich habe dies bestätigen können.

Bei einem 1550 g schweren Kaninchen rief 1,5 Benzonitril, per os injicirt, Lähmung der Extremitäten, Opistotonus und Cyanose, später schlaffe Lähmung und Tod hervor.

Es muss demnach angenommen werden, dass das Benzamid als solches die beschriebene alkoholartige, narkotische Wirkung besitzt.

Von anderen aromatischen Amiden war solches bisher nicht bekannt, wohl aber von einigen Amiden der Fettreihe, über welche Untersuchungen von Gibbs und Reichert[1]) und von Bucholz[2]) vorliegen. Danach wirken Acetamid, Propionamid, Butyramid mehr oder weniger narkotisch auf Frösche und Tauben, und auch an Hunden gelingt es durch Injection grösserer Gaben von Acetamid in die Blutbahn (3,0 pro Kilo) äusserste Schläfrigkeit oder gar festen Schlaf zu erzeugen. Daneben macht sich gelegentlich die krampferregende Wirkung des Ammoniakcomponenten geltend. — Formamid und Oxamid haben dagegen gar keine betäubende Wirkung. Von der letzteren Thatsache konnte ich mich durch eigene Versuche selbst überzeugen. Zur Ergänzung dieser Resultate habe ich dann noch das Milchsäureamid und das Oxybuttersäureamid dargestellt und geprüft:

An Fröschen bewirken beide in kleiner Dosis leichte Grade von Narkose, in grösserer aber Reflexsteigerung und Krämpfe, wie es Bucholz auch von Acetamid und Propionamid angegeben hat. Bei Kaninchen waren Gaben von 2 g wirkungslos, grössere Mengen standen mir nicht zur Verfügung.

Nachdem die narkotische Wirkung bei dem Benzamid festgestellt worden, war es zunächst von Interesse zu untersuchen, ob es sich dabei um eine allgemeinere, den aromatischen Amiden überhaupt zukommende Reaction handelt. Ich habe zu dem Zwecke pharmakologisch eine ganze Reihe derselben geprüft, die zum Theil hier im Institute dargestellt, zum Theil aus anderen Laboratorien waren erhalten worden.

Von vornherein sei bemerkt, dass diese Untersuchung in sofern auf Schwierigkeiten stösst, als viele der aromatischen Säureamide in Wasser sehr wenig, einige aber gar nicht löslich sind, so dass eine genügend schnelle Resorption, um die pharmakologische Wirkung hervortreten zu lassen, nur schwer oder überhaupt nicht erreicht werden kann. Dies fällt um so mehr ins Gewicht, als nach Analogie des Benzamids angenommen werden darf, dass die aromatischen Amide im Thierkörper ganz oder zum grössten Theil und zwar an-

1) Archiv f. Anat. u. Physiolog. 1892. Suppl.-Bd. S. 259.
2) Zur Theorie der Alkoholwirkung. Diss. Marburg 1895.

scheinend sehr schnell gespalten werden, was bei den Amiden der Fettreihe in viel geringerem Maasse der Fall zu sein scheint.[1])

Es konnte deshalb beispielsweise die theoretische Wirkung des Phtalamids, des Amids einer Dimethylbenzoesäure u. a. m. nicht festgestellt werden.

Zunächst wurden Versuche mit dem Amid der Salicylsäure angestellt, welches zum Theil durch Einwirkung von Ammoniak auf Gaultheriaöl im geschlossenen Rohr bei etwa 100° von mir dargestellt, zum Theil von Kahlbaum bezogen wurde. Das Salicylsäureamid unterscheidet sich von dem Benzoësäureamid durch den Gehalt der Hydroxylgruppe. Durch diese letztere kommt dem Salicylamid die Eigenschaft eines Phenols zu, in dem das H der Hydroxylgruppe durch Na, K und Erdalkalien vertreten werden kann. Diese lockeren Verbindungen sind in Wasser gut löslich, werden aber durch Säuren, auch schon durch Kohlensäure unmittelbar wieder zerlegt.

Bei Kaltblütern, Vögeln, Kaninchen und Katzen zeigte sich das Salicylamid in derselben Weise und in annähernd demselben Grade wirksam als das Benzamid.

Es trat Betäubung ein, Verlangsamung der Reflexe, Herabsetzung des Blutdrucks. Der Tod erfolgt nach grossen Gaben durch Respirations- und Herzlähmung.

Bei Fröschen tritt nach Injection von 0,01 in den Lymphsack Narkose und Herabsetzung der Reflexe ein, daneben starke Verlangsamung der Herzaction wie bei Benzamidvergiftung.

0,3 g Salicylamid, subcutan injicirt, verursacht beim Meerschweinchen (circa 650 g schwer) cerebrale Lähmungserscheinungen und Schlaf.

Bei Kaninchen und Katzen genügen 1,0 g pro Kilo Thier, um tiefen Schlaf nach 10—15 Minuten hervorzurufen. Die Athmung war vorübergehend beschleunigt, später verlangsamt.

Der Blutdruck sinkt dauernd aber langsam. Selbst bei tiefstem Schlafe zeigt sich noch eine Reaction auf Einathmung von Amylnitrit und von Ammoniak.

Bei Hunden war die Giftwirkung des Salicylamid wie die des Benzamid nach Application per os weniger prompt zu erzielen, als bei den bisher genannten Thieren, da Erbrechen eintrat. Aber auch nach subcutaner Injection in Form einer Emulsion trat die Giftwirkung des Salicylamid bei Hunden nur undeutlich hervor.

1) Vgl. Schultzen und Nencki, Schicksal des Acetamids im Thierkörper. Zeitschr. f. Biologie. VIII. 1872 und Nencki, Schicksal des Benzamids u. s. w. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. I. 1873.

Für diese mangelhafte Entfaltung der Giftwirkung war, wie durch einen Versuch gezeigt werden konnte, allein die Art der Einverleibung des Salicylamids in Verbindung mit der schweren Resorbirbarkeit verantwortlich zu machen.

Das Salicylamid wird, auch wenn es an Alkali gebunden ist, im Magen durch die Säure unverzüglich ausgeschieden. Die Giftwirkung tritt schon deutlich zu Tage, wenn man gleichzeitig grössere Mengen Soda in den Magen einführt, vollständig kommt dieselbe jedoch erst zur Entfaltung, wenn der Magen übergangen und die alkalische Salicylamidlösung direct in den Darm gegossen wird.

Versuch. Es wurde bei einem Hunde (5360 g schwer), der 22 Stunden gehungert hatte, am 12. Juni 1894 der Magen unmittelbar oberhalb des Pylorus durchschnitten und nach dem Vernähen versenkt. Der Darm wurde nach Resection des Pylorus in die Bauchwand eingenäht.

Am 13. Juni wird der Hund mit Milch vom Darm aus gefüttert und erhält:

3 h. 15 m. Nachmittags $1^1/_2$ g Salicylamid in alkalischer Lösung in die Darmfistel injicirt.

3 h. 20 m. Brechbewegung.

3 h. 23 m. Hund torkelt und fällt um.

3 h. 25 m. Brechbewegung ohne zu brechen.

3 h. 27 m. bis 7 h. fester Schlaf. Cornealreflex und Nasenschleimhautreflex erhalten. Pupillen reagiren.

15. Juni 1894 todt 12 Uhr Vormittags. Section: Magen verheilt, Darm gut eingeheilt, Abscess im Pankreas.

Der Versuch zeigt aufs Schlagendste, von welcher Bedeutung die Wahl der Applicationsweise ist, um die Giftwirkung eines Körpers erkennen zu können. Eine zu der Grösse des Thieres (5360 g) verhältnissmässig geringe Menge Salicylamid (1,5 g) erwies sich nach directer Injection des Salicylamids in alkalischer Lösung in den Darm als sehr wirksam, während durch bedeutend grössere Mengen, die dem Thiere per os (7 g) oder subcutan (4 g) beigebracht wurden, eine solche Wirkung nicht annähernd erzielt werden konnte. Bemerkenswerth ist es, dass auch in diesem Versuch Brechbewegungen ausgelöst wurden.

Die gleiche narkotische Wirkung zeigte der in Wasser auch sehr schwer lösliche, bei 135° schmelzende Acetyläther des Salicylamids, den Professor Meyer durch Einwirkung von Acetylchlorid auf Salicylamid erhalten hatte. Ferner fand ich das gleichfalls von Professor Meyer dargestellte Dibenzamid $(C_6H_5CO)_2NH$ (Schmelzpunkt 144°) ebenso wirksam und übrigens desgleichen auch das Chloralbenzamid, das ich durch Einleiten von Salzsäuregas in ein Gemenge von Benzonitril und Chloralhydrat gewann.

Die Hippursäure, welche nach ihrer Constitution als ein im Ammoniak substituirtes Benzamid betrachtet werden kann, zeigt frei oder als Satz bekanntlich gar keine narkotische Wirkung; das Hippursäureamid fand ich dagegen wiederum deutlich wirksam.

Ich habe dasselbe durch Einwirkung von Ammoniak auf den Methyläther der Hippursäure nach dem Verfahren von Schlagdenhauffen dargestellt: Mein Präparat zeigte nach dem Umkrystallisiren den Schmelzpunkt bei 180° C. unc. (nach Conrad 183° C.) und löste sich nur schwer in heissem Wasser; nach dem Erkalten bleibt es zu circa 0,5 Proc. in Lösung.

Vom Magen aus und nach subcutaner Injection in wässriger Lösung erwies sich das Hippursäureamid in ziemlich grossen Dosen bei Kaninchen als unwirksam, ebenso entfaltete es bei Fröschen und selbst bei kleinen Weissfischen, die in die Lösung gesetzt waren, nur eine sehr langsame und minimale Wirkung. Jedoch erwies sich das Hippursäureamid nach directer Injection in die Blutbahn (vena jugularis oder auricularis) als durchaus wirksam. Es genügten 80—100 cbm einer 0,5 proc. Lösung, um bei einem 1500 g schweren Kaninchen eine schlaffe Lähmung und leichte Narkose herbeizuführen. Der Effect war jedoch nicht so ausgesprochen, wie nach Injection von Benzamid und Salicylamid.

Zum Vergleich wurde eine entsprechend starke Lösung von hippursaurem Ammoniak Kaninchen in das Blut injicirt. Es bedurfte weit grösserer Mengen, um mit dieser Lösung überhaupt Giftwirkungen hervorzurufen, und zwar äusserten sich diese lediglich in einer Ammoniakwirkung, clonischen und tonischen Krämpfen u. s. w.

Beiläufig mag hier erwähnt werden, dass einige gelegentlich mit Phenylharnstoff, Benzoylharnstoff und Acetylharnstoff[1]) an Kaninchen angestellten Versuche eine besondere Wirkung nicht erkennen liessen.

Für meine weiteren Versuche standen mir, meist freilich nur in sehr kleinen Mengen, die Amide mehrerer substituirten Benzoesäuren und Oxybenzoesäuren, sowie auch der Methoxynaphtoësäure zur Verfügung, die theils von Herrn Prof. Gattermann-Heidelberg dem Institute in freundlicher Weise übersandt, theils von Herrn Dr. Fritsch hierselbst auf meine Bitte waren dargestellt worden. Endlich habe ich auch von Dr. König & Co. in Leipzig die Amide der p-Toluylsäure, der Phenylessigsäure und der Zimmtsäure bezogen, Präparate die nach wiederholtem Umkrystallisiren als genügend rein befunden wurden.

---

1) Die Körper waren mir freundlichst von Herrn Prof. Zincke in kleinen Mengen zur Verfügung gestellt worden.

p-Toluylsäureamid $C_6H_4CH_3CONH_2$ (aus Toluol und Harnstoffchlorid resp. Cyansäure [1])) in kaltem Wasser schwer lösliche Krystalle vom Schmelzpunkt 156° C.

Wirkung an Fröschen und Kaninchen analog dem Benzamid; bei Kaninchen genügten 1,5 pro Kilo per os zur Narkose.

Tetramethylbenzoesäureamid $C_6H(CH_3)_4CONH_2$, (aus Durol und Harnstoffchlorid). Schmelzpunkt 173°. An Fröschen von charakteristischer narkotischer Wirkung. Für Versuche an Warmblütern reichte das Material nicht.

Anissäureamid $C_6H_4OCH_3CONH_2$ (aus Anisol) Schmelzp. 163°; ebenso wirksam wie das vorhergehende Präparat.

Salicylmethyläthersäureamid $C_6H_4OCH_3CONH_2$ (aus Salicylsäuredimethylat und NH_3), Schmelzp. 128°, isomer mit dem vorhergehenden, und

Salicyläthyläthersäureamid $C_6H_4OC_2H_5CONH_2$ (aus dem Aethyläther und NH_3) Schmelzp. 110°: beide erwiesen sich als etwa gleich stark wirksam; am Kaninchen trat schon nach Einverleibung von 1,0 g pro Kilo in den Magen tiefer und lang anhaltender Schlaf ein.

Methoxynaphtoësäureamid $C_{10}H_6OCH_3CONH_2$ (aus α-Naphtylmethyläther und Harnstoffchlorid), Schmelzp. 234°; narkotisch wirksam an Fröschen; für weitere Versuche war nicht genügend Material vorhanden.

Von den bisher besprochenen sind die folgenden Säureamide dadurch unterschieden, dass die amidirte Carboxylgruppe nicht direct, sondern durch ein oder mehr C-atome mit dem Benzolring ververbunden ist.

α-Toluylsäureamid (Phenylessigsäureamid) C_6H_5-CH_2CONH_2, in Wasser schwer lösliche Krystalle von Schmelzp. 153°, wirkt analog dem Benzamid und Salicylamid, jedoch langsamer und schwächer. Beim Kaninchen genügten 1,5 pro Kilo als Emulsion in den Magen gegossen für Erzeugung einer Narkose. Vorübergehend wurden gelegentlich Spannungen an den Extremitäten und am Nacken wahrgenommen.

Zimmtsäureamid $C_6H_5CHCHCONH_2$, nach mehrfachem Umkrystallisiren von beigemengter Zimmtsäure befreit; Schmelzp. 144°; sehr wirksam. Es genügten 1 g per Kilo Thier, um beim Kaninchen nach Verlauf einer Viertelstunde einen gleichmässigen tiefen Schlaf herbeizuführen. Bei Fröschen erwies sich dasselbe von der Haut aus ebenfalls wirksam.

Aus den bisherigen Versuchen scheint sich die interessante That-

1) Gattermann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. XXIII. S. 1197. 1890.

sache zu ergeben, dass den aromatischen Säureamiden allgemein eine alkoholartige narkotische Wirkung zukommt, so weit nicht Unlöslichkeit oder Zersetzlichkeit dies verhindern.

Dabei scheint auf die narkotische Wirkung die Constitution des Säurecomponenten von keinem wesentlichen Einfluss zu sein, insbesondere hat sich irgend eine Abhängigkeit der Wirkungsstärke von dem Gehalt derselben an Methyl- oder Aethylgruppen nicht gezeigt, wie es unter gewissen Umständen bei den Sulfonen, den Alkoholen und substituirten Harnstoffen der Fettreihe [1]) der Fall ist. Indess genügen für eine genauere quantitative Vergleichung meine Versuche nicht. —

Es ist selbstverständlich, dass während oder nach der Narkose bei manchen der Säureamide andere, hier nicht weiter interessirende, Nebenwirkungen auftreten mögen, die zum Theil auch von ihren jeweils verschiedenen Zersetzungsproducten herrühren können. Indess machen sich bei den oben von mir untersuchten Amiden solche Wirkungen so wenig geltend, dass sie hier für den pharmakologischen Charakter der Verbindungen gar nicht in Betracht kommen. Insbesondere liessen sich keine Erscheinungen von Ammoniakvergiftung beobachten, was wohl durch die schleunige Umwandlung etwa abgespaltenen Ammoniaks in Carbaminsäure und Harnstoff zu erklären sein möchte.

Merklich anders gestaltet sich aber das Bild, wenn ein oder beide H-Atome des Ammoniakrestes durch Methyl oder Aethyl substituirt sind.

Ich unternahm zunächst Versuche mit Dimethylbenzamid nur, weil dieser Körper in Wasser erheblich löslicher als die primären Säureamide ist und deshalb eine rascher eintretende, vielleicht auch stärkere narkotische Wirkung erwarten liess.

Ich habe die folgenden Körper geprüft:

1. Methylbenzamid $C_6H_5CONHCH_3$ Schmelzp. 78°.
2. Aethylbenzamid $C_6H_5CONHC_2H_5$ Schmelzp. 67°.
3. Dimethylbenzamid $C_6H_5CON(CH_3)_2$ Schmelzp. 41—42°
4. Diäthylbenzamid $C_6H_5CON(C_2H_5)_2$ ölige Flüssigkeit.
5. Dimethylsalicylamid $C_6H_4OHCON(CH_3)_2$ Schmelzp. 162—63°.

Die ersten vier wurden durch Behandeln der betreffenden Amide mit Benzoylchlorid erhalten, das letzte suchte ich durch Einwirkung von Dimethylamin auf Gaultheriaöl im Einschlussrohr zu gewinnen, jedoch vergeblich. Das später mir zur Verfügung gestellte Präparat verdankte

1) Vgl. Baumann und Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XIV. S. 52. 1890. — Diehl, Dissert. Marburg 1894. — v. Mering und Schneegans, Therapeutische Monatsh. 1892 Juli.

ich der Freundlichkeit des Herrn Prof. Anschütz-Bonn, dem die Synthese in anderer Weise gelungen war.

Die Erwartung schnellerer und energischerer Wirkung des Dimethylbenzamids wurde nun an Fröschen zwar bestätigt, nicht aber an Warmblütern; vielmehr zeigte sich hier die Narkose eher schwächer, vor allem aber nicht rein, sondern durchkreuzt, mitunter sogar ganz verdeckt durch Krampferscheinungen.

Der Verlauf der Vergiftung war beim Kaninchen sowohl wie bei der Katze nicht ganz gleichmässig. Die Vergiftung äusserte sich gewöhnlich zuerst in einer Erschlaffung mit vorübergehender Dyspnoe, sodann trat Schläfrigkeit, späterhin Spannung in den Extremitäten ein, der sich Opisthotonus und anfallsweise oft sehr heftige clonische Krämpfe hinzu gesellten. Manchmal erfolgte reflectorisch Zunahme der Spannung und selbst Auslösung eines Krampfanfalles auf einen äusseren Reiz. Das Auftreten der Reizerscheinungen und die Intensität derselben wechselten sehr; bei grösseren Gaben (1,5 g pro Kilo Thier subcutan oder per os) schienen sie früher und prompter einzutreten, als bei kleineren Gaben, nach denen sie manchmal ganz ausblieben. Bei Fröschen wurde nur Lähmung beobachtet, während bei Katzen der Zustand der Spannung in den Extremitäten und der Reflexsteigerung gelegentlich erst nach 6—12 Stunden eintrat.

Bei einem Kater (3460 g), welchem langsam 2,25 g Dimethylbenzamid in die Blutbahn injicirt wurde, hielt sich der Blutdruck im Verlauf von 38 Minuten annähernd auf gleicher Höhe, ebenso der Puls. Dasselbe Verhalten wurde in einem zweiten Versuch beobachtet, ebenso auch nach intravenöser Injection von 1,2 g Dimethylsalicylamid bei einem 1370 g schweren Kaninchen.

Unterschiede in der Wirkungsweise der in der Amidogruppe methylirten oder äthylirten Körper konnten bisher nicht festgestellt werden, auch unterschied sich die Wirkung des Dimethylsalicylamid nicht bemerkenswerth von der der Benzamidverbindungen.

Nach Einführung der Methyl- resp. Aethylgruppe an Stelle eines oder beider H-Atome der Amidogruppe tritt also die narkotische Wirkung des Benzamid und des Salicylamid mehr und mehr zurück, während sich bei genügend grossen Gaben ein der Wirkung des Ammoniak und des Strychnin vergleichbarer Symptomencomplex einstellen kann.

Ob dem unveränderten ungespaltenen Molekül solcher Säureamide diese krampferregende Wirkung zuzuschreiben ist oder etwa den abgespaltenen Methyl- resp. Aethylaminen, ist vor der Hand

noch nicht sicher zu entscheiden. Für die letztere Annahme schien die Beobachtung zu sprechen, dass die krampferregende Wirkung an Warmblütern immer erst verhältnissmässig spät aufzutreten pflegt, auch selbst bei directer Einführung in die Blutbahn, bei Kaltblütern aber, welchen ein erheblich langsamerer Stoffwechsel zukommt, überhaupt nicht beobachtet wurde. Ferner besteht die Anschauung, dass sich die Aethyl- und Methylamine pharmakologisch dem Ammoniak ähnlich verhalten sollen.[1]) Ich konnte indessen in Uebereinstimmung mit den vor kurzem erschienenen Angaben von Lazzaro[2]) weder bei Fröschen noch bei Kaninchen ausgesprochene Krämpfe nach Einführung von Methyl- und Dimethylamin resp. deren Chloriden beobachten. Da sich selbst noch 3 proc. Lösungen der reinen Amine wegen der auftretenden Aetzung nach subcutaner Injection als ungeeignet zur Anstellung pharmakologischer Prüfungen erwiesen[3]), so bevorzugte ich die Anwendung der salzsauren Salze.

Ich konnte nach Einverleibung von 3—4 g Dimethylamin in Form des salzsauren Salzes und nach directer Injection in die Blutbahn von 1,6 g Dimethylamin in Form desselben Salzes beim Kaninchen fast unmittelbar eine Steigerung der Respirationsfrequenz und einen gewissen Erregungszustand beobachten. Sodann stellten sich vorübergehend abnorme Blässe der Ohren, leichte Reflexsteigerung, späterhin eine ausgesprochene Erschlaffung ein. Die innerliche Gabe von 4 g erwies sich bei dem betreffenden Kaninchen als tödtlich.

Bei Fröschen zeigte sich nach Injection in den Lymphsack allgemeine, dauernd zunehmende Erschlaffung, die anfangs ab und zu von einer einzelnen leichten Zuckung unterbrochen wurde. Die Herzaction wurde sehr verlangsamt und äusserst schlaff, die Erregbarkeit der Musculatur für den faradischen Strom erwies sich als herabgesetzt.

Beiläufig wurde beobachtet, dass durch gleichzeitige Einfuhr von Benzamid oder Salicylamid per os (1 g pro kg Thier) mit geringen Mengen Dimethylamin (0,6 g pro kg Thier) bei Kaninchen die Schlafwirkung vollständig unterdrückt werden kann. Diese Beobachtung gab Veranlassung, auch mit Chloralhydrat und Dimethylamin einen entsprechenden Versuch anzustellen. Es zeigte sich, dass bei einem Kaninchen (1220 g schwer), welches 1 g Chloralhydrat und gleichzeitig 0,66 g Dimethylamin per os erhielt, die Schlafwirkung fast vollständig aufgehoben werden konnte, während ein Controlthier

1) Vgl. die Lehrbücher, ferner Husemann. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VI.

2) Arch. per le scienze Med. XV. 16, citirt nach Arch. ital. de biologie. Bd. XVI. 1891.

3) Vgl. dazu Husemann, l. c.

(1200 g schwer) 6 Minuten nach der gleich grossen Gabe von Chloralhydrat in einen mit dem Tode endenden Schlaf verfiel. Das Kaninchen, das gleichzeitig mit Chloralhydrat Dimethylamin erhalten hatte, zeigte vorübergehend einen ausgesprochenen Erregungszustand und Dyspnoe. Krämpfe wurden nicht beobachtet, jedoch starb auch dieses Thier hinterher.

Als Resultate vorstehender Untersuchungen lassen sich folgende Sätze aufstellen:

1. Die primäre pharmakologische Wirkung aromatischer Säureamide ist alkoholartige Narkose; die besondere Constitution des Säurecomponenten kommt dabei principiell nicht in Betracht.

2. Bei den im Ammoniakrest durch Alkoholradicale substituirten aromatischen Amiden kommen als Secundärwirkung an Warmblütern Aufregungszustände und Krämpfe zur Beobachtung, ähnlich wie nach NH_3-Vergiftung; die narkotische Wirkung kann dadurch völlig verdeckt oder aufgehoben erscheinen.

3. Auch durch directe Eingabe primärer oder secundärer Amide (Methylamin, Aethylamin u. s. w.) kann die narkotische Kraft schlafmachender Agentien wie z. B. des Chloralhydrats aufgehoben werden.

Auszüge aus den Versuchsprotokollen.

Versuche mit Benzamid.

Frosch erhält 3½ Uhr 1 ccm einer kalt gesättigten Lösung = 0,0108 subcutan injicirt.

3 h. 40 m. schläft, sämmtliche Reflexe erhalten.

4 h. — m. spontane Bewegung völlig gelähmt. Reflexe erhalten.

5 h. — m. Erwachen.

12 h. 20 m. Kaninchen (Gewicht 2070) erhält 2 g mit Sonde in den Magen injicirt.

12 h. 50 m. fester Schlaf. Resp. 172.

Cornealreflexe erhalten.

4 h. — m. Erwachen.

3 h. 5 m. Kaninchen (Gewicht 2290) erhält 14 ccm einer 15 proc. Emulsion = 2,1 g Benzamid mit Schlundsonde in den Magen injicirt.

3 h. 20 m. schläft fest.

5 h. 30 m. wird munterer.

6 h. 15 m. läuft wieder, ist aber noch somnolent.

4 h. 3 m. Katze (2740 g) erhält 3 g in den Magen injicirt.

4 h. 7 m. Gang torkelnd; legt sich.

4 h. 30 m. tiefer Schlaf. Pupillenreaction schwach.

4 h. 35 m. bricht. Hautreflexe gering.

5 h. 15 m. wird langsam munter.

6 h. 35 m. erhebt sich. Gang taumelnd.

11 h. 20 m. Hund (6 kg) erhält in das Rectum 5 g Benzamid in warmem Wasser gelöst (100 ccm).

11 h. 24 m. lässt Urin, schläfrig.
11 h. 27 m. Erbrechen etwas grüngelber Massen.
11 h. 29 m. reichliche Darmentleerung, Speichelfluss.
12 h. — m. Schläfrigkeit hält an. Erbrechen.
3 h. 15 m. Es besteht noch Unsicherheit auf den Beinen.
3 h. 57 m. 6,0 g Benzamid in das Rectum injicirt.
4 h. — m. legt sich, schläfrig.
4 h. 2 m. Erbrechen.
4 h. 3 m. kann sich nicht mehr aufrichten.
4 h. 7 m. schläft. Hautreflexe schwach. Puls 140. Resp. 28.
4 h. 30 m. reagirt nicht mehr auf Nadelstiche. Puls 128 etwas unregelmässig. Resp. 15.
4 h. 45 m. Puls 140. Resp. 8.
5 h. — m. 0,005 Atropin subcut. Pupillenreaction erhalten.
5 h. 45 m. Pupillenreaction, Lidreflex erhalten. Puls 120. Resp. 10.
6 h. 45 m. desgleichen.
10 h. — m. todt gefunden.

4 h. 49 m. Hund (24 k 800 g) aufgebunden, erhält intravenös 80 ccm einer 2proc. Lösung = 1,6 g injicirt. Puls 128, Resp. 36.
5 h. 5 m. 40 ccm injicirt = 0,8 g.
5 h. 11 m. desgleichen.
5 h. 20 m. desgleichen.
5 h. 25 m. 76 ccm injicirt = 1,52 g, schläft, wacht aber leicht auf.
5 h. 35 m. 76 ccm injicirt = 1,52 g, Puls 124, Resp. 28; hat in Summa erhalten 7,04 g, schläft fortgesetzt leicht, hat keine Empfindung für Nadelstiche. Nach dem Losbinden Gang taumelnd.
5 h. 50 m. legt sich hin und schläft, reagirt auf Rufe nur durch Augenöffnen. Schläfrigkeit dauert bis 8 Uhr Abends.

Versuche mit Dimethylbenzamid $C_6H_5CON(CH_3)_2$.

3 h. 20 m. Frosch erhält 0,025 g Dimethylbenzamid subcutan.
3 h. 24 m. lässt sich auf den Rücken legen. Sensibilität, Reflexe erhalten.
3 h. 34 m. somnolent.
4 h. 25 m. erhält 0,05 subcutan.
4 h. 27 m. vollständige Narkose.
4 h. 40 m. Reflexe erhalten.

4 h. — m. Meerschweinchen erhält 0,5 g subcutan, vorübergehend etwas schläfrig. Reflexe erhalten.
4 h. 40 m. Somnolenz nimmt zu; das Thier lässt sich auf den Rücken legen. Schläfrigkeit dauert bis 6 h an. Reflexe erhalten.

3 h. 28 m. Kaninchen (2050 g) erhält 0,5 g subcutan, ohne Wirkung.
3 h. 40 m. 0,5 g subcutan, ohne Wirkung.
3 h. 50 m. 0,5 g subcutan, ohne Wirkung.
3 h. 55 m. Resp. beschleunigt, Thier somnolent. Reflexe erhalten.
4 h. 5 m. vollständige Narkose. Resp. 108. Reflexe erhalten.
4 h. 20 m. tonische Krämpfe und Opisthotonus, abwechselnd mit Erschlaffung. Krämpfe treten nach Berührung, Beklopfen, Stampfen auf den Boden ein. Resp. 84.

5 h. 15 m. Erwachen, bewegt die vorderen Extremitäten. Die hinteren Extremitäten noch starr.

Versuche mit Diäthylbenzamid $C_6H_5CON(C_2H_5)_2$.

3 h. 23 m. Kaninchen (Gewicht 1500 g) erhält 3 g subcutan.
3 h. 32 m. dyspnoische Stellung, etwas schläfrig.
3 h. 55 m. Dyspnoe. Nacken steif.
4 h. 8 m. fällt plötzlich auf die Seite. Reflexe erhalten.
4 h. 25 m. Extremitäten und Nacken in Spannung.
4 h. 30 m. Reflexsteigerung. Opisthotonus. Clonische Krämpfe. Später todt gefunden.

Versuche mit Aethylbenzamid $C_6H_5CONHC_2H_5$.

3 h. 52 m. Kaninchen (Gewicht 1850 g) erhält 2 g subcutan.
3 h. 59 m. schläfrig.
6 h. 40 m. gesteigerte Reflexerregbarkeit, Opisthotonus, Krämpfe.
9 h. 30 m. todt.

Versuche mit Salicylamid.

4 h. 15 m. Kaninchen (1570 g) erhält 1,0 per os injicirt.
1 h. 30 m. schläft fest. Reflexe erhalten. Lässt sich in jede Lage bringen. Athmung anfangs beschleunigt, nachher ruhig. Reflexe erhalten.
5 h. 30 m. Erbrechen.
12 h. 25 m. Kater (250 g) erhält 2,0 g in alkalischer Lösung per os injicirt.
12 h. 30 m. fällt um, schläft fest. Sensibilität herabgesetzt. Reflexe erhalten.
12 h. 35 h. bricht. Erbrochenes schwach alkalisch.
3 h. 15 m. noch schläfrig. Frisst wenig. Nach 3 Tagen todt.

Versuche mit Aethylsalicylamid $C_6H_4OC_2H_5CONH_2$.

4 h. 43 h. Kaninchen (1900 g) erhält 2 g als Emulsion mit Sonde in den Magen injicirt.
5 h. 18 m. schläfrig.
5 h. 20 m. schläft fest bis 10 h Abends.

Versuche mit para-Toluylsäureamid $C_6H_4CH_3CONH_2$.

4 h. 54 m. Kaninchen (2160 g) erhält 2,0 g als Emulsion mit Sonde in den Magen injicirt.
5 h. 3 m. Respiration beschleunigt, schläfrig.
5 h. 18 m. 1,0 g in den Magen injicirt.
5 h. 45 m. schläft oberflächlich.

Versuche mit Aminen.

Rana esculenta erhält 4 h. 3 m. 0,5 ccm 18proc. salzsaurer Dimethylaminlösung (= 10 Proc. Dimethylamin) in den Bauchlymphsack; im Laufe einer halben Stunde keine Wirkung zu bemerken.
4 h. 40 m. 1,0 ccm derselben Lösung in den Rückenlymphsack.
4 h. 46 m. Der Frosch lässt sich auf den Rücken legen, zuckt ab und zu leicht.
5 h. 30 m. schlaffe Parese sämmtlicher Muskeln.

6 h. — m. Herzaction sehr langsam, die Muskeln zeigen gegen den faradischen Strom Herabsetzung der Erregbarkeit.

Rana temporaria zeigt dasselbe Verhalten bei gleichen Gaben.

Kaninchen. Gewicht 2000 g erhält um

5 h. 30 m. 4,0 g Dimethylamin als salzsaures Salz per os.

5 h. 45 m. erregt, dyspnoisch, Ohren blass.

8 h. — m. schlaff, niedergekauert.

9 h. — m. ebenso.

Am anderen Morgen todt gefunden.

Kaninchen. Gewicht 1270 g erhält nach dem Aufbinden mittelst Einführung einer Canüle in die rechte Vena jugularis

4 h. 14 m. mit einer Spritze 2 ccm einer 10 proc. Lösung Dimethylamin als Chlorhydrat injicirt, Athmung sofort beschleunigt.

4 h. 16 m. 1 ccm injicirt.

4 h. 18 m. Resp. 132, Puls 240.

4 h. 19 m. Spur von Reflexsteigerung.

4 h. 22 m. 1 ccm injicirt, Thier abgebunden, Canüle verbleibt mit Stopfenverschluss in der Vene, Kaninchen sitzt ruhig da, zeigt nichts besonderes.

4 h. 43 m. 4 ccm in die rechte Vena jugularis injicirt.

4 h. 46 m. geringe Reflexsteigerung, Ohrgefässe blass, lebhafte Respiration = 132.

5 h. 55 m. Respiration 100, Reflexsteigerung unverändert.

5 h. 46 m. 4 ccm in dieselbe Vene injicirt.

5 h. 49 m. 4 ccm desgl.

5 h. 54 m. Schlaffheit, der Kopf sinkt herab, dabei geringe Reflexsteigerung Resp. 120 Herzaction 240.

6 h. — m. Schläfrig. Reflexsteigerung gering.

8 h. — m. Morgens. Am andern Tag ist das Thier etwas munterer, zittert aber noch nach jeder Bewegung, frisst nicht und macht einen ziemlich kranken Eindruck.

7 h. — m. Abends. Das Thier wird todt im Käfig vorgefunden.

Kleines Meerschweinchen erhält

11 h. 37 m. 0,3 g Methylamin in 3 proc. wässriger Lösung subcutan.

12 h. — m. schlaff, benommen, ab und zu leichte Zuckung.

1 h. — m. ebenso.

2 h. — m. todt gefunden. Section: Ausgedehnte Aetzwirkung an der Injectionsstelle und deren Umgebung.

Kleines Meerschweinchen erhält

12 h. 10 m. 5 ccm einer 5 Proc. Trimethylaminlösung subcutan links am Rücken.

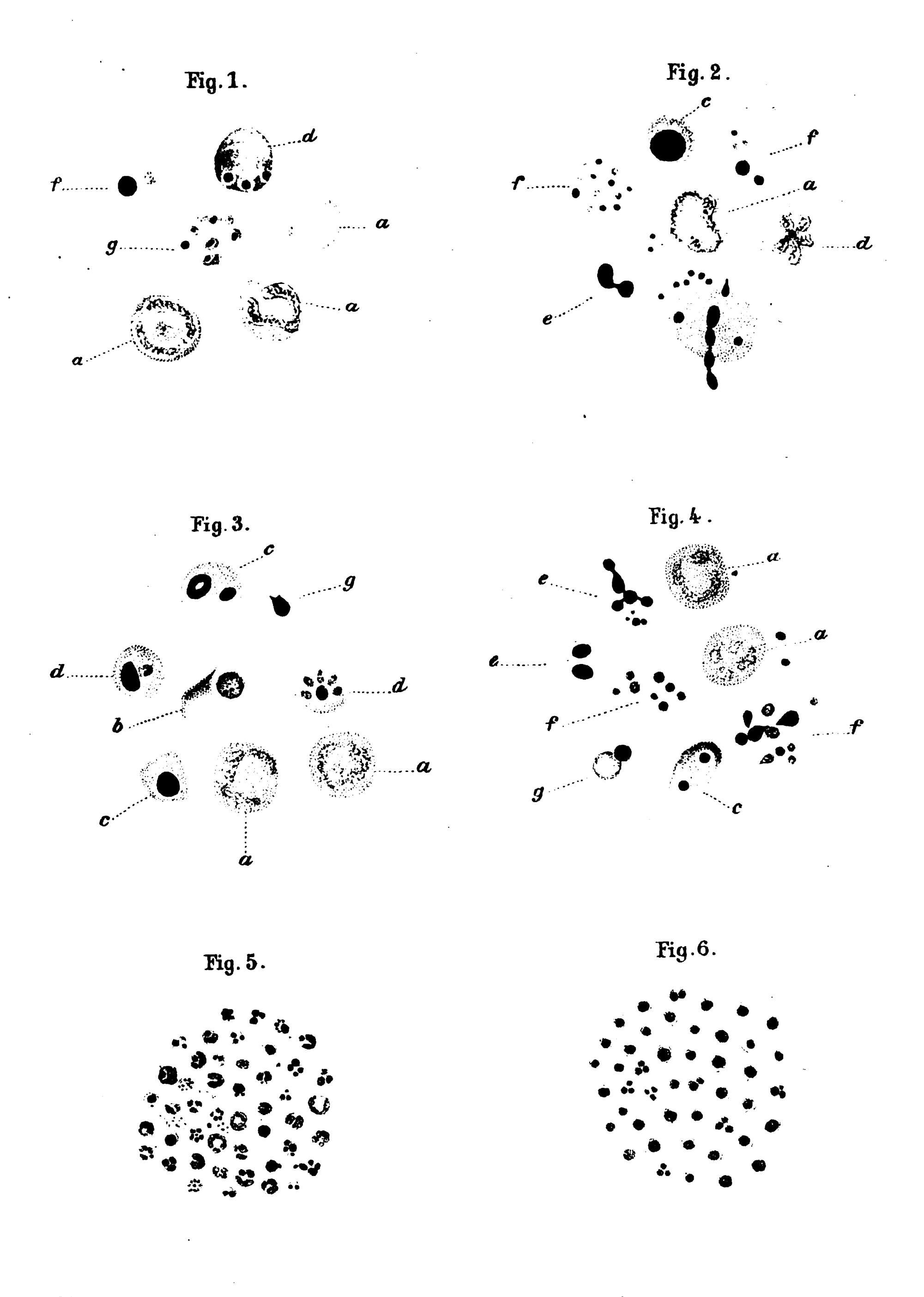
12 h. 18 m. weitere 5 ccm derselben Lösung subcutan injicirt rechts am Rücken.

12 h. 45 m. schlaff, benommen, ab und zu leichte Zuckungen.

2 h. — m. todt vorgefunden. Section: ausgedehnte Aetzung auf den Seiten des Rückens.

Marburg, October 1895.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



W. Janowski.

J. Steinhaus, ad. nat. del.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.

Verlag von F. C. W. Vogel, in Leipzig.

Fig. 8.

11.

Fig. 12.

Fig. 20.

Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig.

